

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 3 月 21 日 (21.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/22588 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 239/38, 401/04, 239/08, 401/14, 239/42, 403/04, 239/34, 409/04, 417/04, 213/82, 213/80, 401/06, 401/12, A61K 31/505, 31/506, 31/5377, 31/455, 31/496, 31/55, 31/551, A61P 43/00, 9/10, 25/00, 25/28, 25/16, 25/04, 25/06, 11/06, 1/04, 25/30

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07841

(22) 国際出願日: 2001 年 9 月 10 日 (10.09.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-280438 2000 年 9 月 14 日 (14.09.2000) JP
特願2001-126832 2001 年 4 月 25 日 (25.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大野 誠治 (OHNO, Seiji) [JP/JP]. 大谷 佳代 (OTANI, Kayo) [JP/JP]. 丹羽 誠司 (NIWA, Seiji) [JP/JP]. 岩山 聡 (IWAYAMA, Satoshi) [JP/JP]. 高原 章 (TAKAHARA, Akira) [JP/JP]. 小金井 肇 (KOGANEI, Hajime) [JP/JP]. 小野 幸胤 (ONO, Yukitsugu) [JP/JP]. 藤田 真一 (FUJITA, Shinichi) [JP/JP]. 武田 智子 (TAKEDA, Tomoko) [JP/JP]. 萩原 雅子 (HAGIHARA, Masako) [JP/JP]. 岡崎 亜希子 (OKAJIMA, Akiko) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).

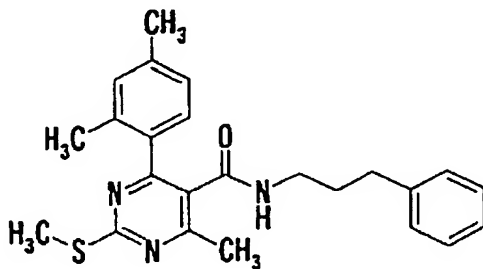
(74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,

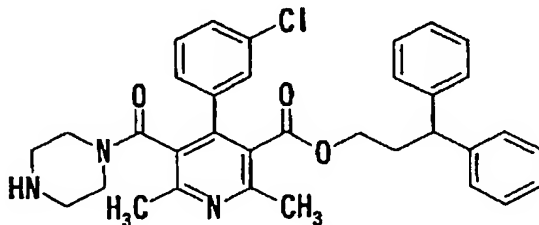
[続葉有]

(54) Title: NOVEL PYRIMIDINE DERIVATIVE AND NOVEL PYRIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規ピリミジン誘導体及び新規ピリジン誘導体



(57) Abstract: The achiral pyrimidine derivative and pyridine derivative respectively represented by the formulae or analogues of these. They have selective N-type calcium channel inhibitory activity, and showed analgesic activity upon oral administration. They are useful not only as therapeutic agents for pains but as ones for various diseases in which N-type calcium channels participate.



[続葉有]



WO 02/22588 A1



NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

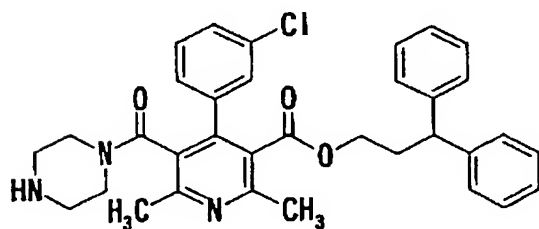
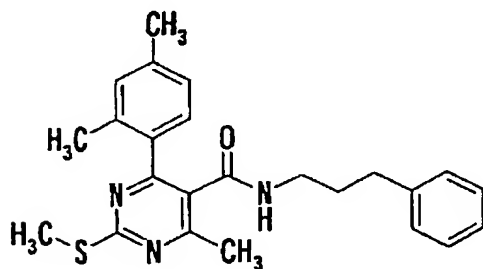
添付公開書類:
— 国際調査報告書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

下記式のアキラルなピリミジン誘導体及びピリジン誘導体又はそれらの類縁体は、選択的N型カルシウムチャンネル阻害活性を有しており、経口投与により鎮痛作用を示した。疼痛治療薬をはじめ、N型カルシウムチャンネルが関与する各種疾患の治療薬として有用である。



明細書

新規ピリミジン誘導体及び新規ピリジン誘導体

発明の背景

本発明は新規なピリミジン誘導体及び医薬品としてのピリミジン誘導体の使用に関するものである。また、本発明は新規なピリジン誘導体及び医薬品としてのピリジン誘導体の使用に関するものである。脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状などの病態時にN型カルシウムチャンネルの活性化の関与が示されており、本発明の化合物はそのN型カルシウムチャンネル活性化に対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として有用な化合物に関する。

カルシウムチャンネルは現在L、N、P、Q、R、T型サブタイプに分類され、各サブタイプは臓器特異的に分布している。特にN型カルシウムチャンネルは、中枢神経、末梢神経及び副腎髄質細胞に広く分布しており、神経細胞死、血中カテコラミン動態制御、知覚などの感覚制御に関与していることが知られている。

N型カルシウムチャンネルを選択的に阻害するペプチド、オメガコノトキシンGVIAおよびそのオメガコノトキシンMVIIAは脳スライス標本からの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、動物実験においても脳血管障害時の神経細胞壊死の進展

を防止することが確認されており、臨床的にN型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neuro-degenerative disease）、頭部損傷による神経障害の治療に有効であると考えられている。また、オメガコノトキシンMVIIAはホルマリン惹起疼痛、ホットプレート疼痛、末梢神経ニューロパチーによる疼痛等を動物実験で抑制することが確認されていることから（J. Pharmacol. Exp. Ther. 269 (3) 1117-1123, 1994.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 274 (2) 666-672, 1995.）、臨床的に脊髄損傷、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛（例えば帯状疱疹後疼痛、糖尿病性ニューロパチー、局所性複雑疼痛症候群：complex regional pain syndrome、腕神経叢引き抜き損傷、三叉神経痛、脊髄損傷後疼痛、拘束性ニューロパチー、中枢痛、手術後の痛み等が挙げられる。）、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛みに有効であると考えられている。さらに、オメガコノトキシンGVIAは培養交感神経説細胞からのカテコラミン放出、支配神経の電気刺激による摘出血管の収縮反応し、イヌ副腎髄質からのカテコラミン分泌亢進等のを抑制することから、N型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は臨床的に気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患に有効と考えられている（Neuropharmacol. 32, 1141, 1993.）。

これまでN型カルシウムチャンネルに選択的に作用する幾つかのペプチド性および非ペプチド性の化合物が開示されているが（例えばWO 9313128、WO 9849144、WO 9901438、WO 9932446）、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。また、これまでのN型カルシウムチャンネルに作用する化合物はN型以外のカルシウムチャンネルにも作用を示すものがあり（Br. J. Pharmacol. 122 (1) 37-42, 1997.）、例えば降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャンネル（

血管平滑筋をはじめ多くの臓器に局在しているチャンネル) に対しても拮抗作用を示す化合物はN型カルシウムチャンネル拮抗剤の適応症(脳卒中、神経痛、末期癌や脊髄損傷時の痛み止めなど)には禁忌であった。そのため、N型カルシウムチャンネル(神経系に発現しているチャンネル)に選択的で且つ高活性な拮抗剤が強く望まれていた。さらに最近では患者に対するQOL (Quality of life)の向上が求められており、経口投与可能な薬剤が必要と考えられている。特に、末期癌患者や脊髄損傷患者の鎮痛薬としての適用を考えた時、患者の薬を飲む回数や投与量を減らせるのであれば、さらなるQOLの向上につながる事が考えられる。

しかし、今まで公知になっているN型カルシウムチャンネル拮抗剤は、ペプチドであるが為に消化管で吸収されなかったり、化学的に不安定であるが為に消化管で分解されてしまったりと、この問題を解決するには不十分であった。

また、消化管で吸収されても、初回通過効果による影響が少なく、薬効持続性が期待できる化合物はまだ十分に見出されてはいない。さらに、公知化合物の幾つかには不斉炭素を有する化合物が見受けられる。このような不斉炭素を有する化合物には、光学異性体が存在し、その異性体間での活性、毒性又は体内動態等は一般に違いとされている。この為、医薬品として開発するには極めて光学純度の高いキラルな化合物か、不斉炭素を有しないアキラルな化合物が望まれていた。

一方、種々のピリミジン誘導体やピリジン誘導体がこれまで報告されている(WO 9204333, WO 9919302, WO 0073279, 特開2000-247957、特開平7-101940号、特開平9-241161号、特公昭48-21949号、J. Med. Chem. 31 (6) 1231-1240, 1988., Chem. Pharm. Bull. 40 (9) 2423-2431. 1992)。しかしながら、ここで報告された化合物並びにこれに類似するピリミジン誘導体及びピリジン誘導体が、選択的N型カルシウムチャンネル阻害作用を有すると記載された文献はなかった。例えば、特開平9-241161号に開示されている4-(4-フルオロフェニル)-2

ーメチルー 6- (5-ピペリジノペンチロキシ) ピリミジン誘導体が、神経細胞壊死抑制作用を有し、脳血管障害後の治療に有効と記載されている。しかし、本化合物は電位依存性 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ チャンネル阻害薬 (Eur. J. Pharmacol. 336, 283-290, 1997.) であり、選択的N型カルシウム拮抗作用は期待できない。

発明の開示

本発明はN型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、N型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする。

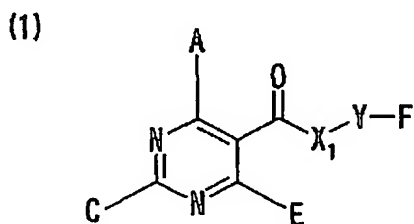
本発明は、又、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、医薬組成物を提供することを目的とする。

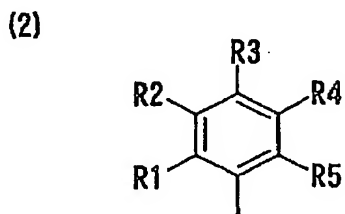
本発明者らは、上記の課題を解決するために、従来知られているジヒドロピリミジン骨格及びジヒドロピリジン骨格の代謝産物であるピリミジン骨格及びピリジン骨格を有する化合物を種々合成し、そのN型カルシウムチャンネル阻害活性（蛍光色素法で測定）とL型カルシウムチャンネル阻害活性（ラット摘出胸部大動脈標本の KCl 拘縮に対する弛緩反応）を調べた結果、ある特定のピリミジン誘導体及びピリジン誘導体が優れた選択的N型カルシウムチャンネル拮抗作用を有することを見出した。さらに本発明に係わる化合物の有用性を示す為、上記疾患の治療剤の一つである鎮痛作用を調べた結果、経口投与にて活性を示すと同時に薬効の持続性があることを確認し、本発明を完成するに至った。また、本発明

の化合物は不斉炭素を有しないアキラルな化合物であることから、より医薬品としての有用性が高い。

すなわち、本発明は、下記一般式（１）で示されるピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩を提供する。



[Aは下記一般式（２）で表される基、１－ナフチル基、２－ナフチル基、インドール－２－イル基、インドール－３－イル基、チオフェン－３－イル基、チオフェン－２－イル基、フラン－３－イル基、フラン－２－イル基、ピリジン－４－イル基、ピリジン－３－イル基、ピリジン－２－イル基のいずれかを表し、



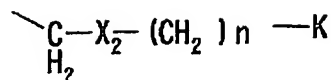
（式中、R1、R2、R3、R4、R5はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコ

キシ基、ハロゲン低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表す。)

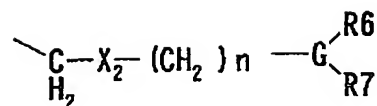
Cは水素原子、低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルコキシ基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルアミノ基、アリール低級アルキルチオ基、アリール低級アルコキシ基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキルアミノ基、ヘテロアリール低級アルキルチオ基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルキルアミノ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルコキシ基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基、置換又は無置換の環状アルキル基、置換又は無置換の環状アルキル基で置換された低級アルキル基、置換又は無置換のアリールオキシ基、置換又は無置換のヘテロアリールオキシ基のいずれかを表し、

Eは水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基または下記一般式(3)又は(4)で表される基を表し、

(3)



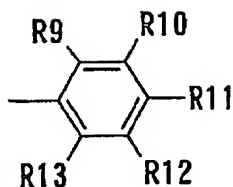
(4)



(式中、X₂はO、S、N-R₈を表し、nは1～6の整数を表す。式(3)中、Kは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基を表す。また式(4)中、GはN又はC-Hを表し、R₆～R₈はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R₆とR₇は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

Fは下記一般式(5)で表される基、チオフエン-3-イル基、チオフエン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、モルホリン-1-イル基、イミダゾール-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基のいずれかを表し、

(5)



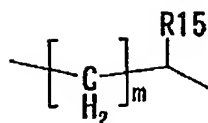
(式中、R 9 、 R 1 0 、 R 1 1 、 R 1 2 、 R 1 3 はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アロイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、または炭素数 3 ～ 8 の環状の飽和炭化水素基を表すが、場合により鎖中、及び/又は、環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

X 1 は $>N-R 1 4$ を表し、

(式中、R 1 4 は水素原子、低級アルキル基 (但し鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。) ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル基を表す)、

Y は、炭素数 1 ～ 6 の直鎖の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基 (但し、基中にヘテロ原子を含んでも良い) 或いは下記一般式 (6) で表される基を表し、

(6)

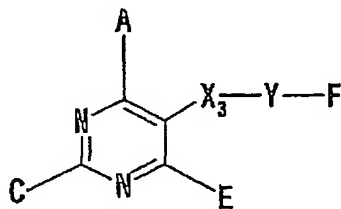


(式中R 1 5 は水素原子、炭素数 1 ～ 6 の直鎖、置換又は無置換の分岐または環状の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、mは0～5の整数を表す。

)]

また、本発明は、下記一般式 (1') で示されるピリジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩を提供する。

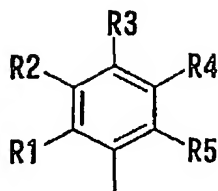
(1')



[Aは下記一般式 (2) で表される基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4

ーイル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基のいずれかを表し、

(2)



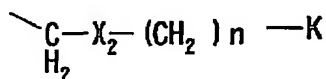
(式中、R1、R2、R3、R4、R5 はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表す。)

Cは水素原子、低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルコキシ基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルアミノ基、アリール低級アルキルチオ基、アリール低級アルコキシ基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキルアミノ基、ヘテロアリール低級アルキルチオ基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルキルアミノ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルコキシ基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基、置換又は無置換の環状

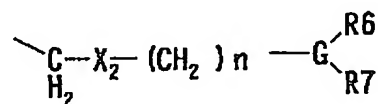
アルキル基、置換又は無置換の環状アルキル基で置換された低級アルキル基、置換又は無置換のアリールオキシ基、置換又は無置換のヘテロアリールオキシ基のいずれかを表し、

Eは水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基または下記一般式(3)又は(4)で表される基を表し、

(3)



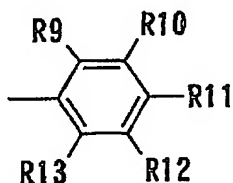
(4)



(式中、X₂はO、S、N-R₈を表し、nは1～6の整数を表す。式(3)中、Kは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基を表す。また式(4)中、GはN又はC-Hを表し、R₆～R₈はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R₆とR₇は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

Fは下記一般式(5)で表される基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、モルホリン-1-イル基、イミダゾール-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基のいずれかを表し、

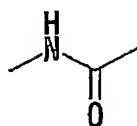
(5)



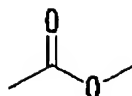
(式中、R9、R10、R11、R12、R13はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アロイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、または炭素数3～8の環状の飽和炭化水素基を表すが、場合により鎖中、及び/又は、環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

X3は下記一般式(7)又は(8)で表される基のいずれかを表し、

(7)

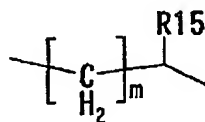


(8)



Yは、炭素数2～6の直鎖の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基（但し、基中にヘテロ原子を含んでも良い）或いは下記一般式（6）で表される基を表し、

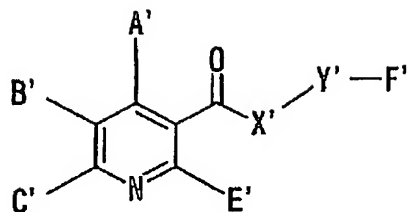
(6)



（式中R 1 5は水素原子、炭素数1～6の直鎖、置換又は無置換の分岐または環状の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、mは1～5の整数を表す。）

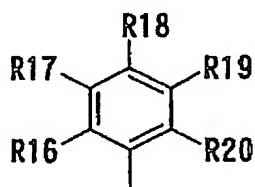
また、本発明は、下記一般式（1''）で示されるピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩を提供する。

(1'')



[A'は下記一般式(9)で表される基を表し、

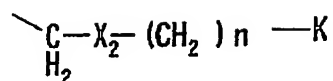
(9)



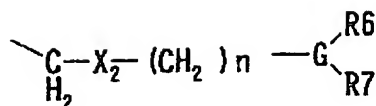
(式中、R16、R17、R18、R19、R20はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基を表す。)

C', E'は同一でも相異なっても良く、水素原子、低級アルキル基(但し鎖中にヘテロ原子を含んで良い。)、ジメトキシメチル基、シアノ基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基または下記一般式(3)又は(4)で表される基を表し、

(3)



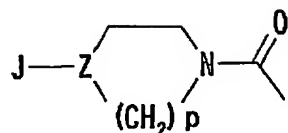
(4)



(式中、X₂はO、S、N-R₈を表し、nは1～6の整数を表す。式(3)中、Kは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表す。また式(4)中、GはN又はC-Hを表し、R₆～R₈はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R₆とR₇は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

B'は水素原子(但し、Y'が一般式(12)で表され、R₂₆が置換または無置換のアリール基の時に限る。)、カルボキシル基(但し、Y'が一般式(12)で表される時、若しくは、Y'とF'が一緒になって下記一般式(12'-1)、(12'-2)、(12''-1)、(12''-2)のいずれかで表される時に限る。)、又は下記一般式(10)で表される基を表し、

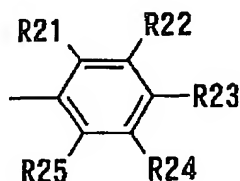
(10)



(式中、Zは窒素原子、酸素原子又は炭素原子を表し、pは1～3の整数を表し、Jは、無置換（但しZが酸素原子の時のみ）、水素原子、低級アルキル基（但し、基中にヘテロ原子を含んでも良い。）、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換のアリール低級アルキル基、置換または無置換のヘテロアリール低級アルキル基を表す。)

F'は下記一般式（11）を表し、

(11)

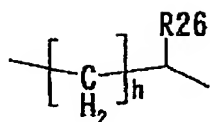


(式中、R21、R22、R23、R24、R25はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表す。)

X'は酸素原子、又は>NHを表し、

Y'は、炭素数1～6の直鎖の飽和又は不飽和の結合を有する炭化水素基（但し、基中にヘテロ原子を含んで良い。）或いは下記一般式（12）で表される基

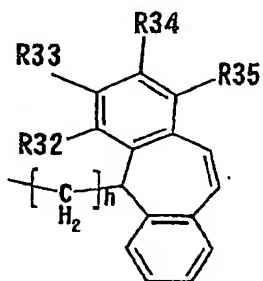
(12)



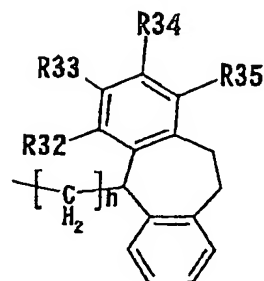
(式中R 2 6 は、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表し、hは0～5の整数を表す。)]

またY'、F'は一緒になって下記一般式(12'-1)、(12'-2)、(12''-1)、(12''-2)のいずれかで表される基を表す。

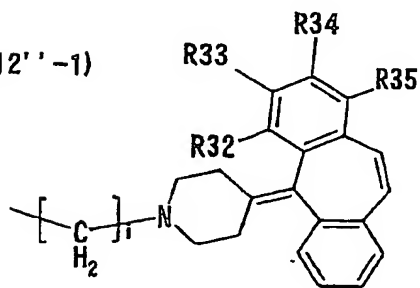
(12'-1)



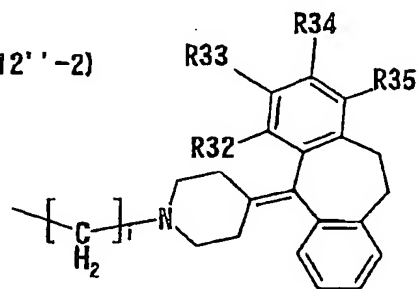
(12'-2)



(12''-1)



(12''-2)



(式中、hは0から5の整数を表し、iは2から5の整数を表し、R 3 2、R 3 3、R 3 4、R 3 5はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原

子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表す。)]

本発明は、上記ピリミジン誘導体及びピリジン誘導体、又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。

本発明は、又、上記ピリミジン誘導体及びピリジン誘導体、又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物を提供する。

本発明は、又、上記ピリミジン誘導体及びピリジン誘導体、又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供する。

発明を実施するための最良の形態

本明細書における低級アルキル基などの「低級」という語は、炭素数が1～6の基を意味する。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルカノイル基、アルギルスルフィニル基、アルキルスルホニル基等の成分としてのアルキル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基、ペンチル基、ヘキシル基がそのようなアルキル基の例である。これらのうち、炭素数が1～3の基が好ましい。アリール低級アルキル基は例えばベンジル基等が挙げられる。ヘテロアリール低級アルキル基は例えばピリジルメチル基等が挙げられる。アリール低級アルコキシ基は例えばベンジルオキシ基等が挙げられる。ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄

等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。本明細書において、アリール基は、置換及び無置換のアリール基を意味し、好ましくはフェニル基及び置換されたフェニル基であり、ハロゲン、アルキル基及びアルコキシ基が特に置換基として好ましい。ヘテロアリール基は置換及び無置換のヘテロアリール基を意味し、好ましくはピリジル基、フリル基、チエニル基等と、置換されたピリジル基、フリル基、チエニル基等であり、ハロゲン、アルキル基及びアルコキシ基が特に置換基として好ましい。環状アルキル基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、環中にヘテロ原子を含んでよい環状アルキル基の例としては、ビペリジニル基、モルホニリル基、ピペラジニル基等が挙げられる。環状アルキル基で置換された環状アルキル基の例としては、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられ、環中にヘテロ原子を含んでよい環状アルキル基の例としては、ビペリジニルメチル基、モルホニリルメチル基、ピペラジニルメチル基等が挙げられる。アロイル基の例としてはベンゾイル基、ピリジルカルボニル基等が挙げられる。炭化水素基とは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基を示している。飽和炭化水素基とはアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基等がその例である。不飽和炭化水素基とは、アルケニル基、アルキニル基を意味し、アルケニル基としてはプロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられる。アルキニル基としてはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基等が挙げられる。環状の炭化水素基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。鎖中にヘテロ原子を含んでも良い環状の炭化水素基の例としては、ビペリジル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基等が挙げられる。炭化水素基やアルキル基の鎖中または基中にヘテロ原子を含んでも良い基とは、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルコキシメチル基、アルキルアミノエチル

基等が挙げられる。

上記一般式(1)において、Aで表される基である、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基は、無置換又は置換基を有するものを意味し、ここで置換基としては、上記R1～R5で述べたのと同様の置換基などが挙げられる。

又、Aで表される基である、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基も無置換又は置換基を有するものを意味し、さらに複数の置換基を有する場合には、これらが一緒になって環を形成していてもよい。ここで、置換基としては、上記1-ナフチル基などに挙げたものと同様の置換基が挙げられる。又、一緒になって形成する環としては、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリンなどが挙げられる。

Aで表される基としては、一般式(2)で表される基が好ましい。

また、一般式(2)で表される基の置換基であるR1～R5としては、ハロゲン原子、低級アルキル基等が好ましい。

一般式(1)においてCで表される基である、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基としては鎖中にヘテロ原子を含んでも良く、場合によっては環を組んだり、分岐しても良い。

又、Cで表される基である、環状アルキル基および環状アルキル基で置換された低級アルキル基は、環中にヘテロ原子を含んでもよい。環状アルキル基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、環中にヘテロ原子を含んでよい環状アルキル基の例としては、ピペリジニル基、モルホニル基、ピペラジニル基等が挙げられる。環状アルキル基で置換された低級アルキル基の例としては、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられ、環中にヘテロ原子を含んでよい環状アルキル基の例としては、ピペリジニルメチ

ル基、モルホニルメチル基、ピペラジニルメチル基、（ピペリジン-1-イル）エトキシ基等が挙げられる。

又、Cで表される基である、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、上記一般式（1）におけるR₁からR₅について記載したものと同様の置換基が挙げられる。

又、Cで表される基である、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換のヘテロアリールオキシ基としては、フェノキシ基、ナフチロキシ基、ピリジロキシ基等が挙げられる。又、ここでの置換基としては、上記一般式（1）におけるR₁からR₅について記載したものと同様の置換基が挙げられる。

又、Cで表される基である、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルアミノ基、アリール低級アルキルチオ基、アリール低級アルコキシ基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキルアミノ基、ヘテロアリール低級アルキルチオ基、ヘテロアリール低級アルコキシ基としては、3-フェニルプロピル基、2-フェニルエチルアミノ基、2-フェニルエトキシ基、3-（ピリジン-2-イル）プロピル基、2-（ピリジン-3-イル）エチルアミノ基、2-（ピリジン-2-イル）エトキシ基、フェノキシメチル基等が挙げられる。

又、Cで表される基である、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルコキシ基におけるアミノ基は環状の脂肪族アミンが結合していても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。ここでの環としては3～8員環を表し、ピペリジン-1-イル基、ピペリジン-4-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等が挙げられ、ここでの置換基としては、2-（ピペリジン-1-イル）エチル基、2-（ピペリジン-1-イル）エチルアミノ基、2-（ピペリジン-1-イル）エチルチオ基、2-（ピペリジン-1-イル）エ

トキシ基、アミノエチル基、アミノエチルアミノ基、アミノエチルチオ基、アミノエトキシ基等が挙げられる。

又、Cで表される基である、低級アルキルスルフィニル基としてはメチルスルフィニル基等が挙げられ、低級アルキルスルホニル基としてはメチルスルホニル基等が挙げられる。

上記一般式(1)において、Cで表される基としては低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基が好ましく、エチル基、プロピル基、メチルチオ基が最も好ましい。

上記一般式(1)において、Eで表される基における一般式(3)で表されるKは、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基を表し、特に水素原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基が好ましい。

又、上記一般式(1)において、Eで表される基における(4)で表される基中のR₆又はR₇で表される基は、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。また、R₆とR₇は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。ここでの炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アリル基、ビニル基等が挙げられ、メチル基、エチル基等が好ましい。又、R₆又はR₇を表す基において、置換または無置換のアリ

ール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、上記一般式(1)におけるR 1からR 5について記載したものと同様の置換基が挙げられる。

さらに、R 6とR 7は結合してGと共に環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。ここでの環としては3～8員環を表し、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジン-4-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等が挙げられる。

上記一般式(1)において、Eで表される基としては、低級アルキル基、メトキシメチル基、2-アミノエトキシメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基、2-カルボキシエトキシメチル基、又は、一般式(3)で表される基が好ましく、特に、メチル基、又は、一般式(4)中、X 2が酸素原子、nが2又は3の整数、R 6とR 7が結合して、G(GとしてはN又はC-Hが好ましい)と共に5～7員環を形成する基が好ましく、例えば、2-シクロヘキシルエトキシメチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基が好ましい基として挙げられる。

Fで表される基としては、一般式(5)で表される基が好ましい。

X 1で表される基中の>N-R 1 4で表される基である低級アルキルオキシカルボニル低級アルキルとしては、エトキシカルボキシメチル基等が挙げられる。

X 1で表される基としては、>N-R 1 4で表される基中、R 1 4が水素原子である基が最も好ましい。

Yで表される基としては、一般式(6)で表される基中、mが1～4の整数でR 1 5がアリール基で表される基、又は、炭素数3～4の飽和、若しくは不飽和結合を有する炭化水素基が好ましく、特に、3-フェニルプロピル基、3-フェニル-2-プロペン-1-イル基が好ましい。

本発明においては、さらに、一般式(1)において、Fが一般式(5)で表される基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基のいずれかを表し、Yが炭素数2~6の直鎖の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基(但し、基中にヘテロ原子を含んでも良い)或いは一般式(6)で表される基のいずれかを表し、mが1~5の整数であるのが好ましい。

本発明において、Aが一般式(2)で表される基、Fが一般式(5)で表される基、X₁が>N-R₁₄(但しR₁₄は水素原子を表す。)であるのが好ましい。

本発明において、Aが一般式(2)で表される基、Cが低級アルキル基、Fが一般式(5)で表される基、X₁が>N-R₁₄(但しR₁₄は水素原子を表す)、Yが炭素数3の飽和、または不飽和結合を有する炭化水素基であるのが好ましい。

本発明において、Aが一般式(2)で表される基、Cが低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基、Fが一般式(5)で表される基、X₁が>N-R₁₄(但しR₁₄は水素原子を表す)、Yが炭素数3の飽和、または不飽和結合を有する炭化水素基であるのが好ましい。

本発明において、Aが一般式(2)で表される基、Cが低級アルキル基、Eがメチル基、Fが一般式(5)で表される基、X₁は>N-R₁₄(但しR₁₄は水素原子を表す)、Yが炭素数3の飽和、または不飽和結合を有する炭化水素基であるのが好ましい。

本発明において、Aが一般式(2)で表される基、Cが低級アルキルチオ基、Eがメチル基、Fが一般式(5)で表される基、X₁は>N-R₁₄(但しR₁₄は水素原子を表す)、Yが炭素数3の飽和、または不飽和結合を有する炭化水素基であるのが好ましい。

本発明において、Cが水素原子、低級アルキル基（但し鎖中ヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルコキシ基、アリール低級アルキル基（但し鎖中ヘテロ原子を含んでも良い）、アリール低級アルキルアミノ基、アリール低級アルキルチオ基、アリール低級アルコキシ基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキルアミノ基、ヘテロアリール低級アルキルチオ基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルキルアミノ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルコキシ基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基のいずれかであるのが好ましい。

本発明において、Cが水素原子、低級アルキル基（但し鎖中ヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルコキシ基、アリール低級アルキル基（但し鎖中ヘテロ原子を含んでも良い）、アリール低級アルキルアミノ基、アリール低級アルキルチオ基、アリール低級アルコキシ基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキルアミノ基、ヘテロアリール低級アルキルチオ基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルキルアミノ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルコキシ基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基のいずれかであり、Aが一般式（2）で表される基、Cが低級アルキル基又は低級アルキルチオ基、Fが一般式（5）で表される基、X₁が>N-

R¹⁴（但しR¹⁴は水素原子を表す）、Yが炭素数3～4の飽和、または不飽和結合を有する炭化水素基であるのが好ましい。

次に一般式（1'）で表される化合物について説明する。一般式（1'）において、Aで表される基である、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基は、無置換又は置換基を有するものを意味し、ここで置換基としては、上記R¹～R⁵で述べたのと同様の置換基などが挙げられる。

又、Aで表される基である、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基も無置換又は置換基を有するものを意味し、さらに複数の置換基を有する場合には、これらが一緒になって環を形成してもよい。ここで、置換基としては、上記1-ナフチル基などに挙げたものと同様の置換基が挙げられる。又、一緒になって形成する環としては、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリンなどが挙げられる。

Aで表される基としては、一般式（2）で表される基が好ましい。

一般式（1'）においてCで表される基は、低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルコキシ基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルアミノ基、アリール低級アルキルチオ基、アリール低級アルコキシ基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキルアミノ基、ヘテロアリール低級アルキルチオ基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキルアミノ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低

級アルコキシ基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル低級アルキル基、モルホリニル低級アルキル基、ピペラジニル低級アルキル基を表すが、上記の鎖中にヘテロ原子を含んでいても良く、場合によっては環を組んだり、分岐してもよい。

又、Cで表される基である、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、上記一般式(1')におけるR₁からR₅について記載したものと同様の置換基が挙げられる。

又、Cで表される基である、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルアミノ基、アリール低級アルキルチオ基、アリール低級アルコキシ基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキルアミノ基、ヘテロアリール低級アルキルチオ基、ヘテロアリール低級アルコキシ基としては、3-フェニルプロピル基、2-フェニルエチルアミノ基、2-フェニルエトキシ基、3-(ピリジン-2-イル)プロピル基、2-(ピリジン-3-イル)エチルアミノ基、2-(ピリジン-2-イル)エトキシ基等が挙げられる。

又、Cで表される基である、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルコキシ基におけるアミノ基は環状の脂肪族アミンが結合していても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。ここでの環としては3~8員環を表し、ピペリジン-1-イル基、ピペリジン-4-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等が挙げられ、ここでの置換基としては、2-(ピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ピペリジン-1-イル)エチルアミノ基、2-(ピペリジン-1-イル)エチルチオ基、2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ基、アミノエチル基、アミノエチルアミノ基、アミノエチルチオ基、アミノエトキシ基等が挙げられる。

上記一般式(1)において、Cで表される基としては低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基が好ましく、エチル基、プロピル基、メチルチオ基が最も好ましい。

上記一般式(1')において、Eで表される基における一般式(3)で表されるKは、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基を表し、特に水素原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基が好ましい。

又、上記一般式(1)において、Eで表される基における(4)で表される基中のR₆又はR₇で表される基は、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R₆とR₇は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。ここでの炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アリル基、ビニル基等が挙げられ、メチル基、エチル基等が好ましい。又、R₆又はR₇を表す基において、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、上記一般式(1')におけるR₁からR₅について記載したものと同様の置換基が挙げられる。

さらに、R₆とR₇は結合してGと共に環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。ここでの環としては3～8員環を表し、シクロペ

ンチル基、シクロヘキシル基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジン-4-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等が挙げられる。

上記一般式(1')において、Eで表される基としては、低級アルキル基、メトキシメチル基、2-アミノエトキシメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基、2-カルボキシエトキシメチル基、又は、一般式(3)で表される基が好ましく、特に、メチル基、又は、一般式(4)中、X₂が酸素原子、nが2又は3の整数、R₆とR₇が結合して、G(GとしてはN又はC-Hが好ましい)と共に5～7員環を形成する基が好ましく、例えば、2-シクロヘキシルエトキシメチル基、2-ピペリジノエトキシメチル基が好ましい基として挙げられる。

Fで表される基としては、一般式(5)で表される基が好ましい。

X₃で表される基としては、一般式(7)、(8)で表される基が挙げられる。

Yで表される基としては、一般式(6)で表される基中、mが1～4の整数でR₁₅がアリール基で表される基、又は、炭素数3～4の飽和、若しくは不飽和結合を有する炭化水素基が好ましく、特に、3-フェニルプロピル基、3-フェニル-2-プロペン-1-イル基が好ましい。

本発明においては、さらに、一般式(1')において、Aが一般式(2)で表される基、Fが一般式(5)で表される基、X₃は一般式(7)又は(8)で表される基、Yが一般式(6)で表される基(但し、mは1～4の整数、R₁₅は置換または無置換のアリール基を表す)、または炭素数2～4の飽和、若しくは不飽和結合を有する炭化水素基であるのが好ましい。

次に一般式(1'')で表される化合物について説明する。上記一般式(1'')において、A'が一般式(9)で表される基中、R₁₆～R₂₀で表される基はそ

れそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基を表す。低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基は、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。

上記一般式(1'')においてB'は水素原子(但し、Y'が一般式(12)で表され、R₂₆が置換または無置換のアリール基の時に限る。)、カルボキシル基(但し、Y'が一般式(12)で表される時、若しくは、Y'とF'が一緒になって下記一般式(12'-1)、(12'-2)、(12''-1)、(12''-2)のいずれかで表される時に限る。)、又は一般式(10)で表されるが、一般式(10)で表される基が好ましい。

上記一般式(1'')において、B'が一般式(10)で表される基中、Zは窒素原子、酸素原子又は炭素原子を表し、pは1~3の整数を表し、Jは、無置換(但しZが酸素原子の時のみ)、水素原子、低級アルキル基(但し、基中にヘテロ原子を含んでも良い。)、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のアリール低級アルキル基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換のヘテロアリール低級アルキル基を表す。又、Jを表す基において、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、上記一般式(1)におけるR₁からR₅について記載したものと同様の置換基が挙げられる。特に、一般式(10)中、Zは窒素原子、Jは水素原子の基が好ましい。

上記一般式(1'')において、C'、E'で表される基における一般式(3)で表されるKは、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表し、特に水素原子、水酸基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基が好ましい。又、置換または無置

換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、上記一般式(1)におけるR 1からR 5について記載したものと同様の置換基が挙げられる。

又、上記一般式(1'')において、C'、E'で表される基における(4)で表される基中のR 6又はR 7で表される基は、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R 6とR 7は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。ここでの炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アリル基、ビニル基等が挙げられ、メチル基、エチル基等が好ましい。又、R 6又はR 7を表す基において、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、上記一般式(1)におけるR 1からR 5について記載したものと同様の置換基が挙げられる。

さらに、R 6とR 7は結合してGと共に環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。ここでの環としては3～8員環を表し、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジン-4-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等が挙げられる。

上記一般式(1'')において、C'、E'は同一でも相異なっても良く、水素原子、低級アルキル基(但し鎖中にヘテロ原子を含んで良い。)、ジメトキシメチル基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基を表し、特に低級アルキル基が好ましい。

上記一般式(1'')において、F'は一般式(11)を表すが、R₂₁～R₂₅はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表す。又、R₂₁～R₂₅を表す基において、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、上記一般式(1)におけるR₁からR₅について記載したものと同様の置換基が挙げられる。

X'で表される基としては酸素原子、又は>NHを表す。

Y'で表される基としては、一般式(12)で表される基中、hが1～4の整数でR₂₆がアリール基で表される基、又は炭素数3～4の飽和、若しくは不飽和結合を有する炭化水素が好ましく、特に3、3-ジフェニルプロピル基が好ましい。

またY'とF'は一緒になって一般式(12'-1)、(12'-2)、(12''-1)及び(12''-2)で表される基を表してもよい。

本発明においては、さらに、一般式(1'')において、B'は一般式(10)で表される基が好ましい。

本発明において、B'が一般式(10)で表される基、Y'が一般式(12)で表される基、X'が酸素原子であるのが好ましい。

本発明において、B'がカルボキシル基で表される基、E'が一般式(3)又は(4)で表される基であるのが好ましい。

本発明において、B'はカルボキシ基で表される基、E'が一般式(3)又は(4)で表される基、X'が酸素原子で表される基、Y'が一般式(12)で表される基であるのが好ましい。

本発明において、C', E'が同一でも相異なっても良く、水素原子、低級アルキル基(但し鎖中にヘテロ原子を含んで良い。)、ジメトキシメチル基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基のいずれかを表し、B'が一般式(10)で表される基であるのが好ましい。

本発明において、B'が一般式(10)で表される基(但し、Zが窒素原子、Jが水素原子を表す)、C', E'が低級アルキル基、Y'が一般式(12)で表される基(但し、R₂₆は置換又は無置換のアリール基、h=2を表す)であるのが好ましい。

本発明において、B'が一般式(10)で表される基(但し、Zが窒素原子、Jが水素原子を表す)、C', E'が低級アルキル基、Y'が一般式(12)で表される基(但し、R₂₆は置換又は無置換のアリール基、h=2を表す)、X'が酸素原子であるのが好ましい。

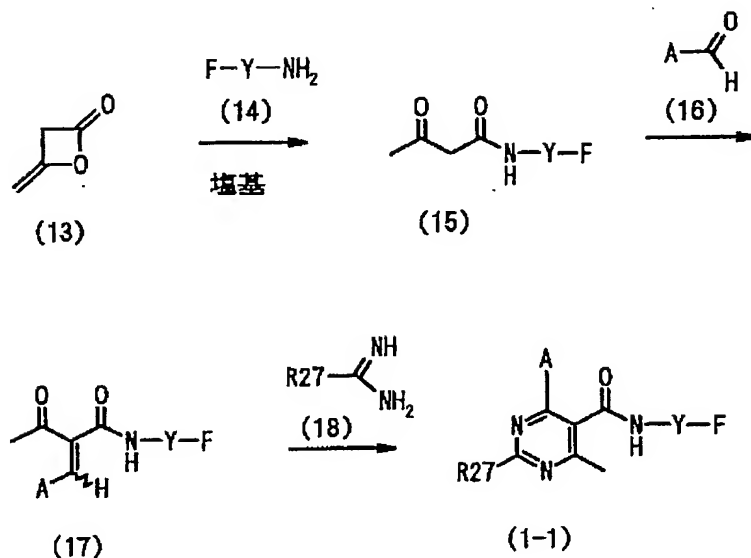
さらに、本発明において、一般式(1'')で表される化合物としては、式中、A'が3-クロロフェニル基、B'がカルボキシ基、C'とE'がメチル基、X'が酸素原子、Y'とF'が一緒になって一般式(12''-1)で表される基、iが3の整数、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅が水素原子で表される化合物及びその医薬的に許容される塩が好ましい。

本発明のピリミジン誘導体及びピリジン誘導体は次に示した方法を用いることにより製造することができる。

<製造法1>

本発明のピリミジン誘導体(1)は次に示した方法を用いることにより製造することができる。

例えば、一般式 (1) において、E がメチル基、X 1 が $>N-R_{14}$ (R_{14} = 水素原子) であるピリミジン誘導体 (1-1) は次の様にして製造することができる。



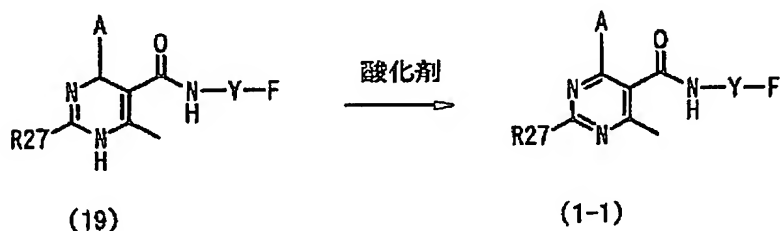
ジケテンダイマー (13) とアミン誘導体 (14) を例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、反応させることにより、 β -ケトカルボン酸アミド (15) を得ることができる。反応溶媒としては、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類を用いることができる。反応温度は $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $50^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ で行われる。

この β -ケトカルボン酸アミド (15) とアルデヒド (16) から脱水縮合する事により得られる α 、 β -不飽和カルボニル化合物 (17) を、アミジン誘導体 (18) と反応させることによってピリミジン誘導体 (1-1) が得られる。

もし、ここで使用するアミジン誘導体が塩酸塩等の状態にある場合は、塩基、例えば炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等により遊離アミンとする方が好ましい。反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメ

チルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒を用いることができる。反応温度は特に限定されることはなく、反応は冷却下、室温ないし加熱下で行われる。

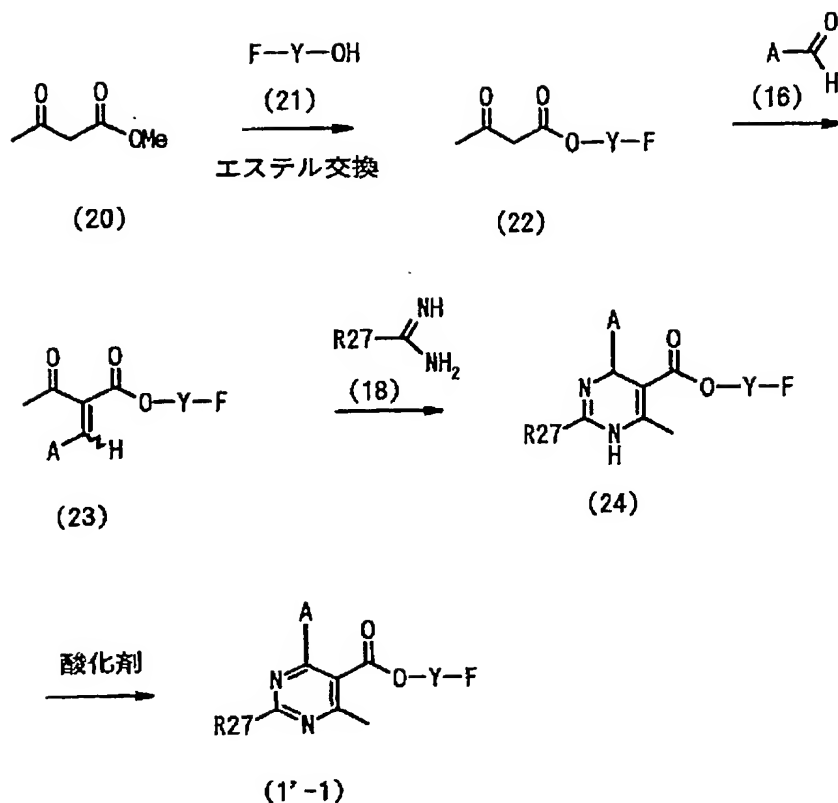
なお、この反応において、ジヒドロピリミジン誘導体(19)〔式中、A及びR27はそれぞれ前と同じ意味〕が反応条件によって、得られることがある。そのような場合は、ジヒドロピリミジン誘導体(19)を酸化反応に付すことにより、目的のピリジミジン誘導体(1-1)を製造することができる。この酸化反応で用いられる酸化剤は、例えば二酸化マンガン、四酢酸鉛、酸素、過酸化水素、過マンガン酸カリウム、DDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン)、CAN(セリウムジアンモニウムニトレート)等が挙げられる。反応溶媒は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン等、この反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒中にて行われる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。



<製造法2>

本発明のピリミジン誘導体(1')は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

例えば、一般式(1')において、Eがメチル基、X3が一般式(8)であるピリミジン誘導体(1'-1)は次の様にして製造することができる。



アセト酢酸メチルエステル (20) をアルコール (21) を用いてエステル交換を行うことにより、アセト酢酸エステル誘導体 (22) を得ることができる。反応溶媒としては、通常ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が用いられるが、基質とアルコールのみで反応させても目的物は得られる。反応温度は通常 $50^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ で行われる。

このアセト酢酸エステル誘導体 (22) とアルデヒド (16) から脱水縮合する事により得られる α,β -不飽和カルボニル化合物 (23) を、アミジン誘導体 (18) と反応させることによってジヒドロピリミジン誘導体 (24) が得られる。

もし、ここで使用するアミジン誘導体が塩酸塩等の状態にある場合は、塩基、

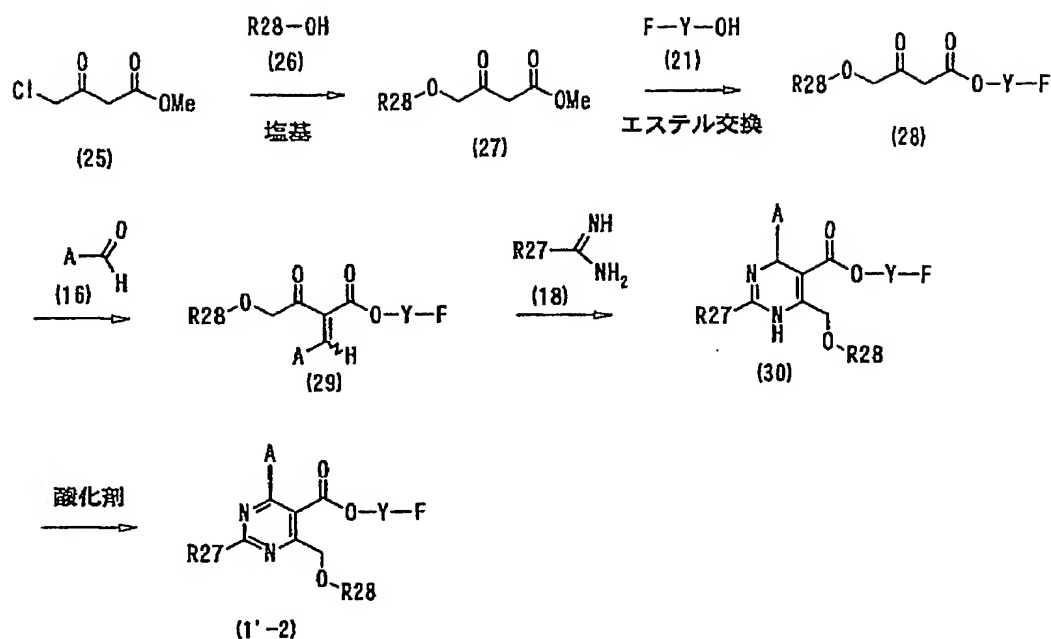
例えば炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等により遊離アミンとする方が好ましい。反応溶媒としては、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒を用いることができる。反応温度は特に限定されることはなく、反応は冷却下、室温ないし加熱下で行われる。

さらにこのジヒドロピリミジン誘導体(24)を適当な酸化剤を用いて酸化反応に付すことにより、目的のピリジミジン誘導体(1'-1)を製造することができる。この酸化反応で用いられる酸化剤は、例えば二酸化マンガン、四酢酸鉛、酸素、過酸化水素、過マンガン酸カリウム、DDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノー1,4-ベンゾキノン)、CAN(セリウムジアンモニウムニトレート)等が挙げられる。反応溶媒は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン等、この反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒中にて行われる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。

<製造法3>

本発明のピリミジン誘導体(1')は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

例えば、一般式(1')において、Eが一般式(3)又は(4)(但しX2は酸素原子)、X3が一般式(8)であるピリミジン誘導体(1'-2)は次の様にして製造することができる。



すなわちアルコール (26) と塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等により調整されたアルコキサイドと市販されている 4-クロロアセト酢酸メチルエステル (25) を反応させることにより β -ケトカルボン酸メチルエステル誘導体 (27) を得ることができる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒を用いることができる。反応温度は特に限定されることはなく、反応は冷却下、室温ないし加熱下で行われる。次いで β -ケトカルボン酸メチルエステル誘導体 (27) をアルコール (21) を用いてエステル交換を行うことにより、 β -ケトカルボン酸エステル誘導体 (28) を得ることができる。反応溶媒としては、通常ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が用いられるが、基質とアルコールのみで反応させても目的物は得られる。反応温度は通常 $50^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ で行われる。

この β -ケトカルボン酸メチルエステル誘導体 (28) とアルデヒド (16)

から脱水縮合する事により得られる α 、 β -不飽和カルボニル化合物(29)を、アミジン誘導体(18)と反応させることによってジヒドロピリミジン誘導体(30)が得られる。

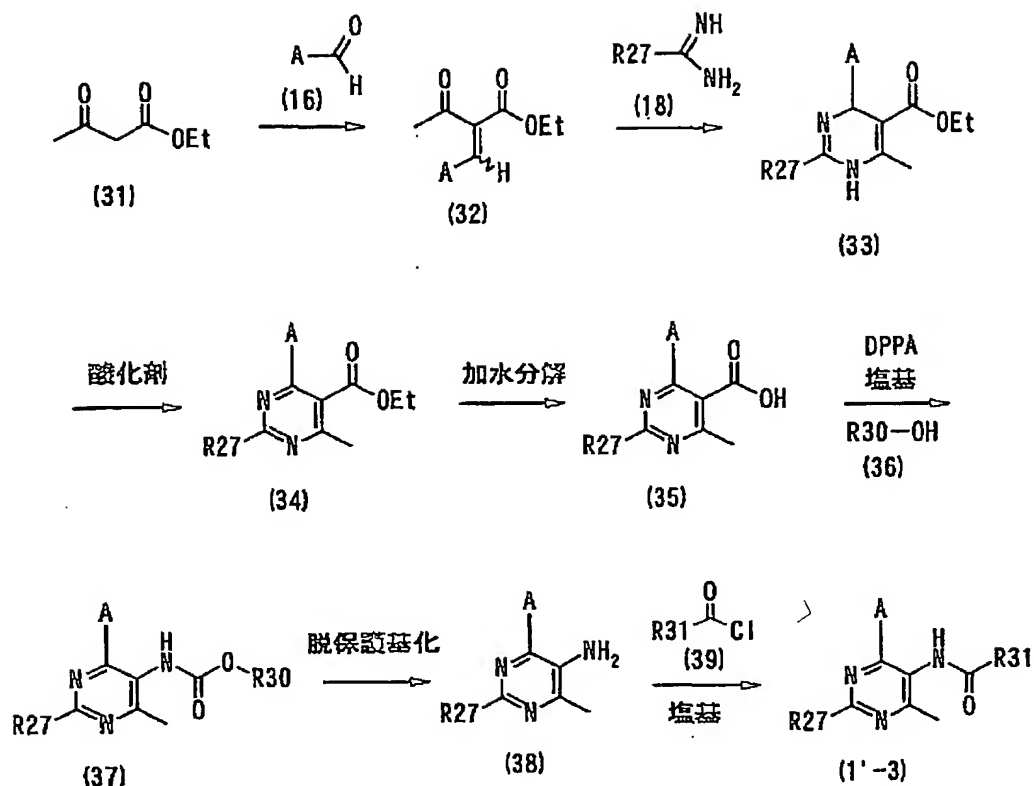
もし、ここで使用するアミジン誘導体が塩酸塩等の状態にある場合は、塩基、例えば炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等により遊離アミンとする方が好ましい。反応溶媒としては、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒を用いることができる。反応温度は特に限定されることはなく、反応は冷却下、室温ないし加熱下で行われる。

さらにこのジヒドロピリミジン誘導体(30)を適当な酸化剤を用いて酸化反応に付すことにより、目的のピリミジン誘導体(1'-2)を製造することができる。この酸化反応で用いられる酸化剤は、例えば二酸化マンガン、四酢酸鉛、酸素、過酸化水素、過マンガン酸カリウム、DDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン)、CAN(セリウムジアンモニウムニトレート)等が挙げられる。反応溶媒は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン等、この反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒中にて行われる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。

<製造法4>

本発明のピリミジン誘導体(1')は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

例えば、一般式(1')において、Eがメチル基、X₃が一般式(7)であるピリミジン誘導体(1'-3)は次の様にして製造することができる。



アセト酢酸エチルエステル (31) とアルデヒド (16) から脱水縮合することにより得られる α 、 β -不飽和カルボニル化合物 (32) を、アミジン誘導体 (18) と反応させることによってジヒドロピリミジン誘導体 (33) が得られる。

もし、ここで使用するアミジン誘導体が塩酸塩等の状態にある場合は、塩基、例えば炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等により遊離アミンとする方が好ましい。反応溶媒としては、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒を用いることができる。反応温度は特に限定されることはなく、反応は冷却下、室温ないし加熱下で行われる。

このジヒドロピリミジン誘導体(33)を適当な酸化剤を用いて酸化反応に付すことにより、ピリミジン誘導体(34)を製造することができる。この酸化反応で用いられる酸化剤は、例えば二酸化マンガン、四酢酸鉛、酸素、過酸化水素、過マンガン酸カリウム、DDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン)、CAN(セリウムジアンモニウムニトレート)等が挙げられる。反応溶媒は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン等、この反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒中にて行われる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。

さらに得られたピリミジン誘導体(34)を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基を用いて処理するとカルボン酸誘導体(35)を得、このカルボン酸誘導体(35)をトリエチルアミン等の塩基と α -ブチルアルコール等のアルコール存在下、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)を用いて、Crutius転位を行うと対応するカルバメート誘導体(37)が製造できる。反応溶媒としては、 α -ブチルアルコール以外のプロトン性極性溶媒を用いることができるが、次の行程での脱保護基化を考慮すると α -ブチルアルコールやベンジルアルコールが好ましい。反応温度は通常加熱下で行われ、50℃~150℃で行われることが多い。

ここで得られたカルバメート誘導体(37)の脱保護基化を行い、アミン誘導体(38)とし、対応するアシルクロライド(39)をピリジン、トリエチルアミン等の塩基下、反応させると目的のピリミジン誘導体(1'-3)を製造することができる。もし、カルバメート誘導体(37)が α -ブチルカルバメートの場合は、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸により、またベンジルカルバメートの場合は、パラジウム炭素を用いる接触還元により、対応するアミン誘導体(38)が得られる。また、アシルクロライド(39)が市販されていない場合は、対応

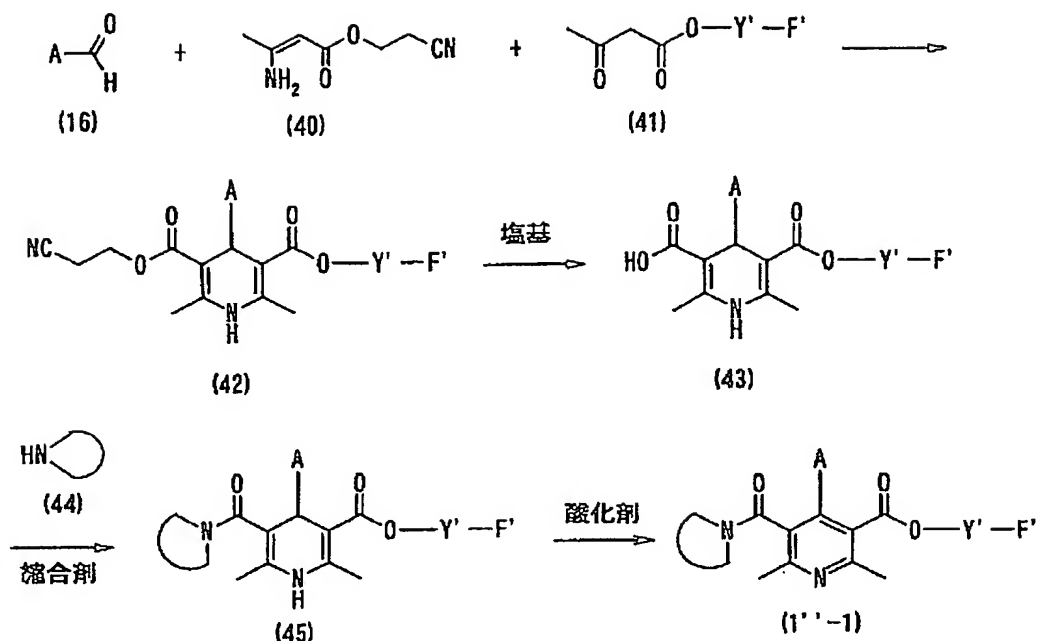
するカルボン酸をオキザリルクロライドやチオニルクロライド等の塩素化剤により、アシルクロライド(39)を調整することができる。アシルクロライド(39)とアミン誘導体(38)と反応は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等、この反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒中にて行われる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。また、このアミン誘導体(38)と対応するカルボン酸をWSC等の縮合剤を用いて、縮合させても目的のピリミジン誘導体(1'-3)を合成できる。

<製造法5>

本発明のピリジン誘導体(1'')は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

一般式(1'')において、B'は一般式(10)、C及びEがメチル基、X'が酸素原子であるピリジン誘導体(1''-1)は次の様にして製造することができる

。



アルデヒド (16)、3-アミノクロトン酸エステル (40) 及びβ-ケトカルボン酸エステル (41) を反応させることにより、ジヒドロピリジンカルボン酸ジエステル (42) を得ることができる。反応溶媒としては、エタノール、2-プロパノール等のプロトン性極性溶媒を用いることができる。反応温度は0℃～150℃、好ましくは50℃～120℃で行われる。

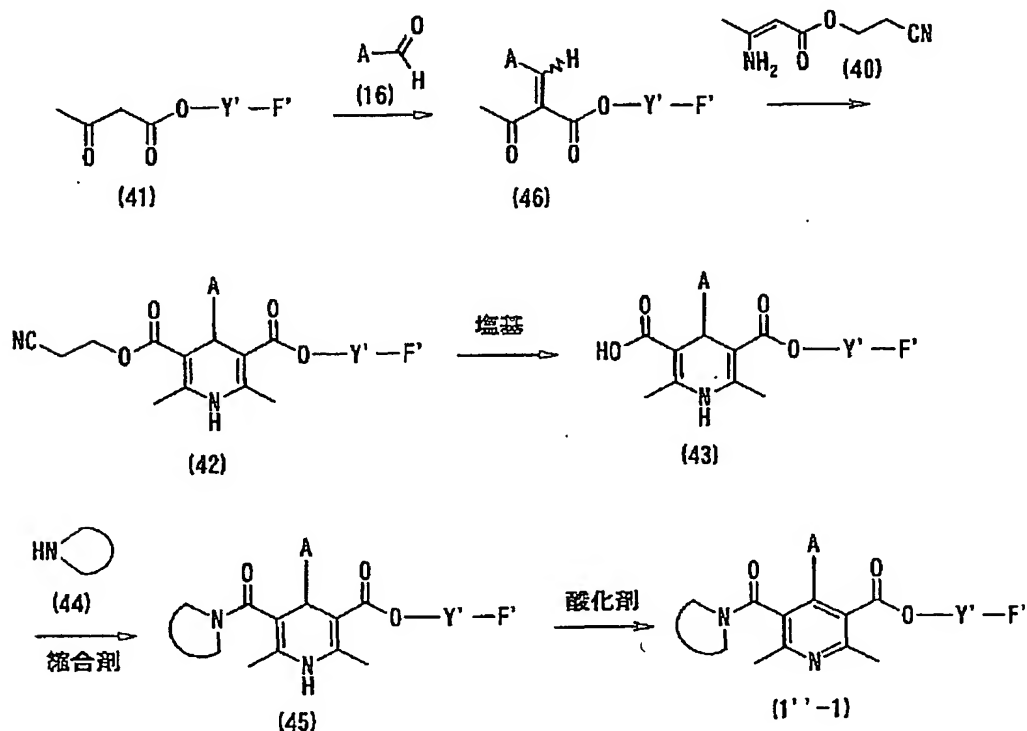
得られたジヒドロピリジンカルボン酸ジエステル (42) を例えば水酸化ナトリウム等の塩基で処理するとジヒドロピリジンモノカルボン酸 (43) を得、このジヒドロピリジンモノカルボン酸 (43) とアミン誘導体 (44) をWSC等の縮合剤を用いて、縮合させるとジヒドロピリジンアミド誘導体 (45) が生成する。

さらに、ここで得られたジヒドロピリジンアミド誘導体 (45) を酸化反応に付すことにより、目的のピリジン誘導体 (1''-1) を製造することができる。この酸化反応で用いられる酸化剤は、例えば二酸化マンガン、四酢酸鉛、酸素、

過酸化水素、過マンガン酸カリウム、DDQ (2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン)、CAN (セリウムジアンモニウムニトレート) 等が挙げられる。反応溶媒は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン等、この反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒中にて行われる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。

<製造法 6>

また、このピリジン誘導体 (1''-1) は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

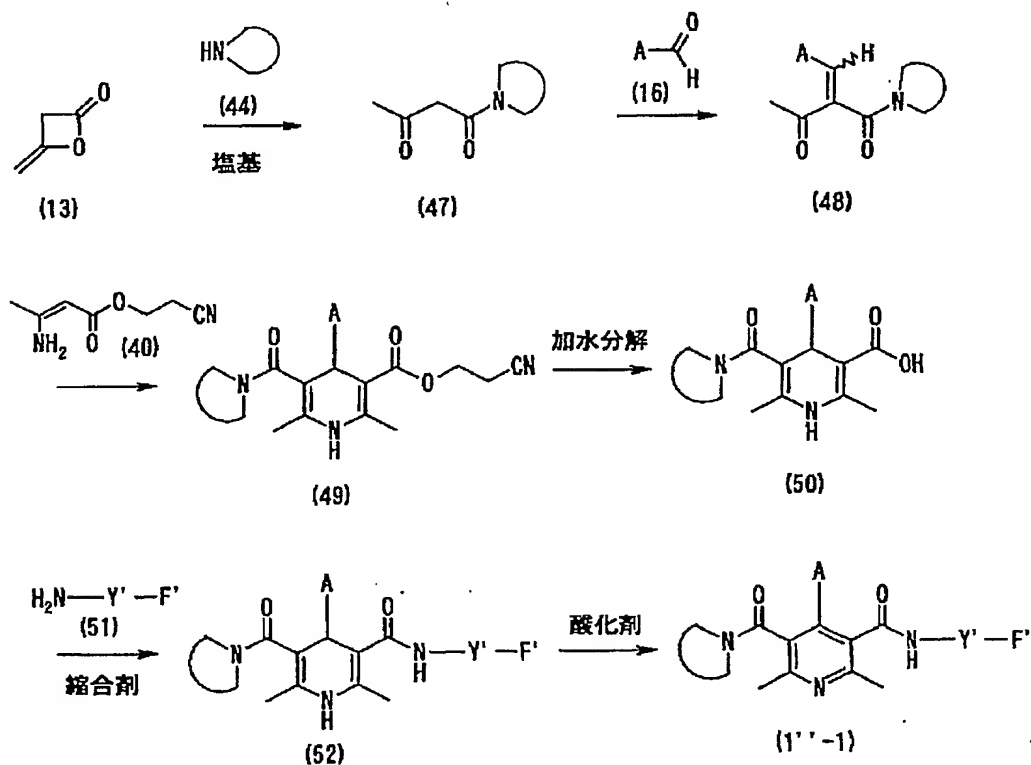


β -ケトカルボン酸エステル (41) とアルデヒド (16) から脱水縮合することにより得られる α,β -不飽和カルボニル化合物 (46) を先に調整し、3-アミノクロトン酸エステル (40) を順次反応させることにより、ジヒドロピ

リジンカルボン酸ジエステル (42) を得ることができる。得られたジヒドロピリジンカルボン酸ジエステル (42) は製造法5に準じて目的のピリジン誘導体 (1''-1) を製造することができる。

<製造法7>

また、このピリジン誘導体 (1''-1) は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。



ジケテンダイマー (13) とアミン誘導体 (44) を例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、反応させることにより、 β -ケトカルボン酸アミド (47) を得ることができる。反応溶媒としては、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類を用いることができる。反応温度は0℃～150℃、好ましくは50℃～120℃で行われる。 β -ケトカルボン酸アミド (47) とアルデヒド (

16) から脱水縮合することにより得られる α 、 β -不飽和カルボニル化合物(48)を調整し、3-アミノクロトン酸エステル(40)を反応させることにより、ジヒドロピリジンカルボン酸ジエステル(49)を得ることができる。反応溶媒としては、エタノール、2-プロパノール等のプロトン性極性溶媒を用いることができる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。

得られたジヒドロピリジンカルボン酸ジエステル(49)を例えば水酸化ナトリウム等の塩基で処理するとジヒドロピリジンモノカルボン酸(50)を得ることができる。このジヒドロピリジンモノカルボン酸(49)にアミン誘導体(51)をWSC等の縮合剤を用いて、縮合させるとジヒドロピリジンアミド誘導体(52)が生成する。

さらに、ここで得られたジヒドロピリジンアミド誘導体(52)を酸化反応に付すことにより、目的のピリジン誘導体(1"-1)を製造することができる。

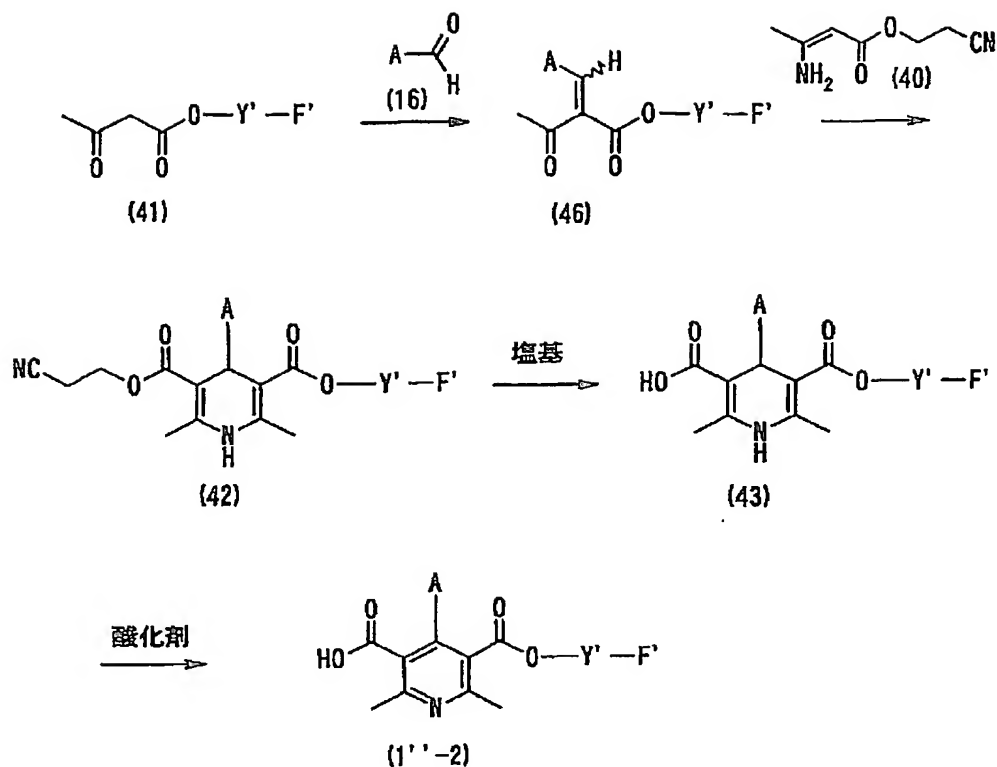
この酸化反応で用いられる酸化剤は、例えば二酸化マンガン、四酢酸鉛、酸素、過酸化水素、過マンガン酸カリウム、DDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン)、CAN(セリウムジアンモニウムニトレート)等が挙げられる。反応溶媒は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン等、この反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒中にて行われる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。

<製造法8>

本発明のピリジン誘導体(1")は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

一般式(1")において、B'がカルボキシル基、C及びEがメチル基、X'が酸素原子であるピリジン誘導体(1"-2)は次の様にして製造することができる

。



β -ケトカルボン酸エステル (41) とアルデヒド (16) から脱水縮合することにより得られる α 、 β -不飽和カルボニル化合物 (46) に、3-アミノクロトン酸エステル (40) を順次反応させることにより、ジヒドロピリジンカルボン酸ジエステル (42) を得ることができる。反応溶媒としては、エタノール、2-プロパノール等のプロトン性極性溶媒を用いることができる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。

。

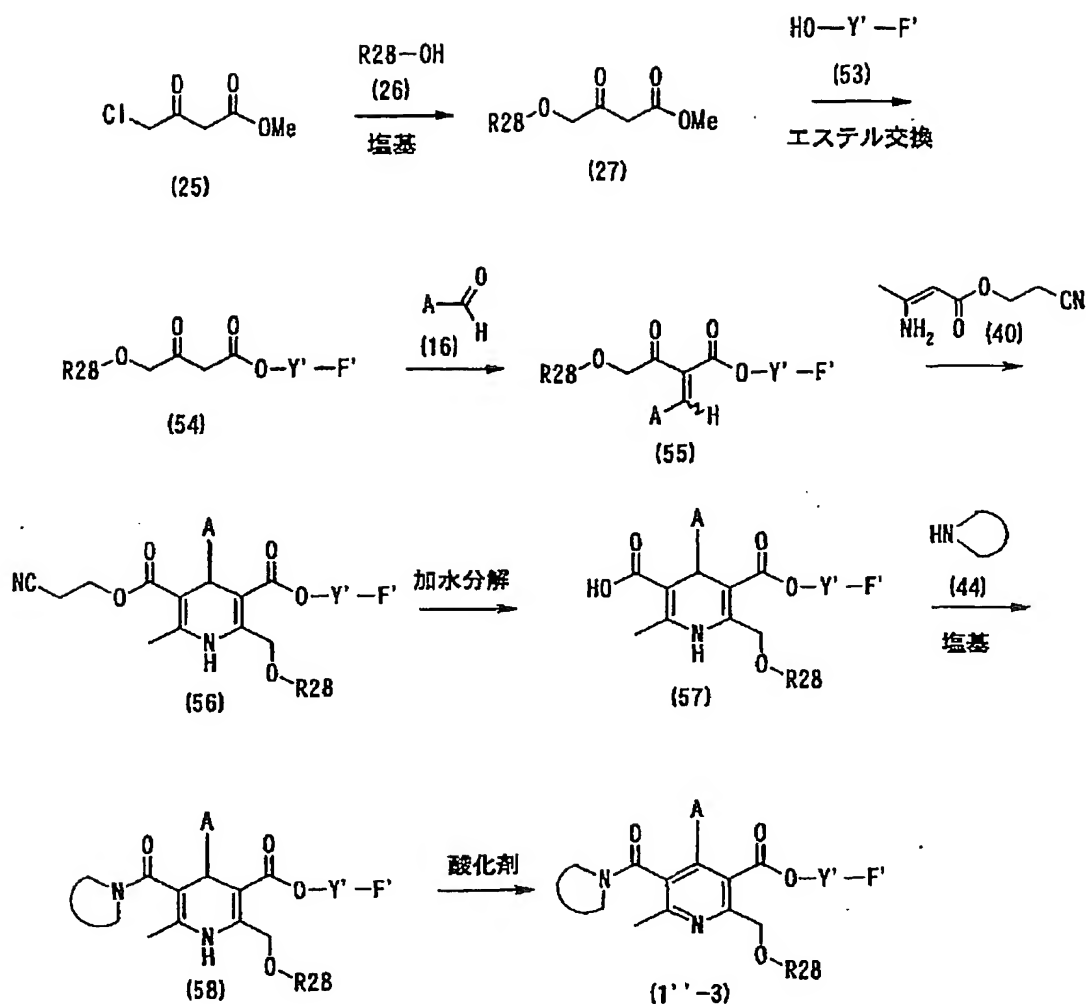
得られたジヒドロピリジンカルボン酸ジエステル (42) を例えば水酸化ナトリウム等の塩基で処理するとジヒドロピリジンモノカルボン酸 (43) を得ることができる。ジヒドロピリジンモノカルボン酸誘導体 (43) を酸化反応に付す

ことにより、目的のピリジン誘導体(1"-2)を製造することができる。この酸化反応で用いられる酸化剤は、例えば二酸化マンガン、四酢酸鉛、酸素、過酸化水素、過マンガン酸カリウム、DDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン)、CAN(セリウムジアンモニウムニトレート)等が挙げられる。反応溶媒は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン等、この反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒中にて行われる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。

<製造法9>

本発明のピリジン誘導体(1")は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

一般式(1")において、B'は一般式(10)、Cがメチル基、Eが一般式(3)又は(4)(但しX₂が酸素原子)、X'が酸素原子であるピリジン誘導体(1"-3)は次の様にして製造することができる。



すなわちアルコール (26) と塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等により調整されたアルコキシドと市販されている 4-クロロアセト酢酸メチルエステル (25) を反応させることにより β -ケトカルボン酸メチルエステル誘導体 (27) を得ることができる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒を用いることができる。反応温度は特に限定されることはなく、反応は冷却下、室温ないし加熱下で行われる。次いで β -

ケトカルボン酸メチルエステル誘導体 (27) をアルコール (53) を用いてエステル交換を行うことにより、 β -ケトカルボン酸エステル誘導体 (54) を得ることができる。反応溶媒としては、通常ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が用いられるが、基質とアルコールのみで反応させても問題ない。反応温度は通常 50℃～150℃で行われる。

この β -ケトカルボン酸エステル誘導体 (54) とアルデヒド (16) から脱水縮合する事により得られる α 、 β -不飽和カルボニル化合物 (55) を、3-アミノクロトン酸エステル (40) と反応させることにより、ジヒドロピリジンカルボン酸ジエステル (56) を得ることができる。反応溶媒としては、エタノール、2-プロパノール等のプロトン性極性溶媒を用いることができる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。

さらにジヒドロピリジンカルボン酸ジエステル (56) を例えば水酸化ナトリウム等の塩基で処理するとジヒドロピリジンモノカルボン酸 (57) を得ることができる。このジヒドロピリジンモノカルボン酸 (57) にアミン誘導体 (44) をWSC等の縮合剤を用いて、縮合させるとジヒドロピリジンアミド誘導体 (58) が生成する。ここで得られたジヒドロピリジンアミド誘導体 (58) を酸化反応に付すことにより、目的のピリジン誘導体 (1"-3) を製造することができる。この酸化反応で用いられる酸化剤は、例えば二酸化マンガン、四酢酸鉛、酸素、過酸化水素、過マンガン酸カリウム、DDQ (2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン)、CAN (セリウムジアンモニウムニトレート) 等が挙げられる。反応溶媒は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン等、この反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒中にて行われる。反応温度は特に限定はしないが、反応は、室温または加温下ないし加熱下で行うのが好ましい。

本発明の一般式(1)、(1')及び(1'')で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。

一般式(1)、(1')及び(1'')で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるピリミジン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは燐酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

一般式(1)、(1')及び(1'')で示される化合物またはその塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤は脳梗塞、脳出血(クモ膜下出血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患(progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの

薬物嗜癖禁断症状の治療薬に利用できる。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1 \mu\text{g} \sim 5 \text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01 \mu\text{g} \sim 1 \text{g}$ を用いる。

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様であり、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

1) 3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ブチラミドの合成

シンナミルアミン 3.06g (23.0mmol)、ジケテン 2.32ml (30.1mmol) とトリエチルアミン 0.321ml (2.30mmol) をトルエン 50ml 中、 70°C で 3 時間加熱攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 5.08g (23.4mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 216 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 2.29 (3H, s), 3.47 (2H, s), 4.07 (2H, t), 6.20 (1H, dt), 6.54 (1H, d), 7.15-7.40 (5H, m).

2) 2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミドの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ブチラミド 300mg (1.38mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 194mg (1.3

8 mmol) を 2-プロパノール 20 ml に溶解し、ピペリジン 4.14 mg (0.0690 mmol)、酢酸 5.67 mg (0.0690 mmol) を加え室温にて 2 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加え 1 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 413 mg (1.21 mmol) 収率 88%

MS (ESI, m/z) 340 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.43 (3H, s), 4.10-4.16 (2H, m), 6.05-6.17 (2H, m), 6.70 (1H, d), 7.22-7.32 (7H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.52 (1H, s).

3) 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成
2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミド 413 mg (1.21 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、メチルイソチオ尿素-硫酸塩 269 mg (0.968 mmol)、酢酸ナトリウム 149 mg (1.82 mmol) を室温にて加え 100℃にて 2 日間攪拌した。減圧下で DMF を留去、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 156 mg (0.379 mmol) 収率 31%

MS (ESI, m/z) 410 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.58 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.04 (2H, t), 5.52 (1H, br t), 5.89 (1H, dt), 6.31 (1H, d), 7.23-7.40 (7H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.82 (1H, t).

実施例2 4-(3-クロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル)アクリルアミド 157 mg (0.376 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 83.8 mg (0.301 mmol)、酢酸ナトリウム 37.0 mg (0.451 mmol) から実施例1の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 49.8 mg (0.102 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 488 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.06-2.13 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.22 (2H, q) 3.66 (1H, t), 5.35 (1H, br t), 7.09-7.38 (12H, m), 7.65 (1H, dt), 7.80 (1H, t).

実施例3 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミド 100 mg (0.294 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、3-アミジノピリジニウム-塩酸塩 60.1 mg (0.381 mmol)、酢酸ナトリウム 28.9 mg (0.353 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加えて希釈し、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣を 120 °C で一晩攪拌後、室温に戻し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 1：2）で精製し表題化合物を得た。

収量 21.8 mg (0.0494 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 441 (M+H)⁺, 439 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 2.74 (3H, s), 4.13 (2H, t), 5.95-6.05 (1H, m), 6.37 (1

H, d), 7.07 (1H, s), 7.23-7.47 (8H, m), 7.78 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.65 (1H, t), 9.34 (1H, s).

実施例4 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)-5-ピリミジンカルボサミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミド 120 mg (0.353 mmol) とベンズアミジン-塩酸塩 83.4 mg (0.530 mmol)、酢酸ナトリウム 43.5 mg (0.530 mmol) から実施例1の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 42.0 mg (0.0950 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 440 (M+H)⁺, 438 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 2.70 (3H, s), 4.07 (2H, t), 5.65 (1H, s), 5.87-5.97 (1H, m), 6.32 (1H, d), 7.22-7.42 (7H, m), 7.45-7.52 (3H, m), 7.76 (1H, dd), 7.95 (1H, s), 8.51-8.54 (2H, m).

実施例5 4-(3-クロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-6-メチル-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボサミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル)アクリルアミド 167 mg (0.400 mmol) と3-アミジノピリジニウム-塩酸塩 94.5 mg (0.599 mmol)、酢酸ナトリウム 49.1 mg (0.599 mmol) から実施例1の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 72.0 mg (0.138 mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 519 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.20 (2H, q), 2.68 (3H, s), 3.32 (2H, q), 3.79 (1H, t), 7.13-7.40 (13H, m), 7.76 (1H, dt), 7.83 (1H, t), 8.45 (1H, dd), 8.63 (1H, dt), 9.25 (1H, d).

実施例6 4-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル)アクリルアミド100mg (0.221mmol)とメチルイソチオ尿素-硫酸塩49.2mg (0.177mmol)、酢酸ナトリウム21.8mg (0.265mmol)から実施例1の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 30.1mg (0.0576mmol) 収率 26%

MS (ESI, m/z) 522 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.13 (2H, q), 2.49 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.23 (2H, q), 3.75 (1H, t), 5.56 (1H, br t), 7.63 (1H, dd), 7.93 (1H, d).

実施例7 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド100mg (0.266mmol)とメチルイソチオ尿素-硫酸塩59.2mg (0.213mmol)、酢酸ナトリウム26.2mg (0.319mmol)から実施例1の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 22.9mg (0.0513mmol) 収率 19%

MS (ESI, m/z) 446 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.73 (2H, quint), 2.45-2.52 (5H, m), 2.59 (3H, s), 3.30 (2H, q), 5.56 (1H, br t), 7.05 (2H, d), 7.15-7.20 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.93 (1H, d).

実施例8 4-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル)アクリルアミド100mg (0.221mmol)とメチルイソチ

オ尿素-硫酸塩 49.2 mg (0.177 mmol)、酢酸ナトリウム 21.8 mg (0.265 mmol) から実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 25.8 mg (0.0494 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 522 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.14 (2H, q), 2.50 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.25 (2H, q), 3.69 (1H, t), 5.51 (1H, br t), 7.13-7.35 (11H, m), 7.67 (2H, d).

実施例 9 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 59.2 mg (0.213 mmol)、酢酸ナトリウム 26.2 mg (0.319 mmol) から実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 13.2 mg (0.0296 mmol) 収率 11%

MS (ESI, m/z) 446 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.74 (2H, quint), 2.48 (2H, t), 2.53 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.32 (2H, q), 5.53 (1H, br t), 7.07 (2H, d), 7.15-7.29 (3H, m), 7.41 (1H, t), 7.69 (2H, d).

実施例 10 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミド 100 mg (0.267 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 59.5 mg (0.214 mmol)、酢酸ナトリウム 26.3 mg (0.320 mmol) から実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 36.1 mg (0.0812 mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 444 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.57 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.07 (3H, t), 5.64 (1H, br t), 5.96 (1H, dt), 6.36 (1H, d), 7.24-7.36 (6H, m), 7.69 (2H, d).

実施例 11 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミド 75.7 mg (0.202 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 45.0 mg (0.162 mmol)、酢酸ナトリウム 19.9 mg (0.242 mmol) から実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 22.4 mg (0.0504 mmol) 収率 25%

MS (ESI, m/z) 444 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.56 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.06 (2H, t), 5.66 (1H, br t), 5.92 (1H, dt), 6.35 (1H, d), 7.22-7.35 (5H, m), 7.44 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.95 (1H, d).

実施例 12 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミド 80.0 mg (0.214 mmol) とアセトアミジン-塩酸塩 30.3 mg (0.321 mmol)、酢酸ナトリウム 21.1 mg (0.257 mmol) から実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 45.1 mg (0.109 mmol) 収率 51%

MS (ESI, m/z) 412 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.61 (3H, s), 2.75 (3H, s), 4.08 (2H, t), 5.64 (1H, br

t), 5.96 (1H, dt), 6.37 (1H, d), 7.25-7.36 (6H, m), 7.68 (2H, d).

実施例 13 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 120 mg (0.351 mmol) とベンズアミジン-塩酸塩 82 mg (0.525 mmol)、酢酸ナトリウム 34.5 mg (0.421 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 28.7 mg (0.0649 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 442 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.71 (2H, quint), 2.45 (2H, t), 2.66 (3H, s), 3.31 (2H, q), 5.56 (1H, br s), 7.06 (2H, d), 7.15-7.29 (3H, m), 7.34-7.51 (5H, m), 7.77 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.51-8.53 (2H, m)

実施例 14 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 120 mg (0.351 mmol) と 3-アミジノピリジニウム-塩酸塩 83.0 mg (0.525 mmol)、酢酸ナトリウム 34.5 mg (0.421 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 85.3 mg (0.193 mmol) 収率 54%

MS (ESI, m/z) 443 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.81 (2H, quint), 2.52 (2H, t), 2.70 (3H, s), 3.40 (2H, q), 7.09-7.47 (8H, m), 7.76-7.70 (3H, m), 8.40 (1H, d), 8.59 (1H, d), 9.12 (1H, s)

実施例 15 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 120 mg (0.351 mmol) とアセトアミジン-塩酸塩 50.0 mg (0.531 mmol)、酢酸ナトリウム 34.5 mg (0.421 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 28.6 mg (0.0753 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 380 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.68 (2H, quint), 2.43 (2H, t), 2.58 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.29 (2H, q), 5.45 (1H, br t), 7.05 (2H, d), 7.15-7.43 (5H, m), 7.79 (1H, m)

実施例 16 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 120 mg (0.351 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 146 mg (0.525 mmol)、酢酸ナトリウム 34.5 mg (0.421 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 39.0 mg (0.0947 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 317 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.68 (2H, quint), 2.43 (2H, t), 2.53 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.27 (2H, q), 5.54 (1H, br s), 7.04 (2H, d), 7.15-7.42 (5H, m), 7.66 (1H, d), 7.79 (1H, s).

実施例 17 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)-5-ピリジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミド 100 mg (0.294 mmol) とアセトアミジン-塩酸塩 41.7 mg (0.441 mmol)、酢酸ナトリウム 48.2

mg (0.588 mmol) から実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 45.5 mg (0.120 mmol) 収率 41%

MS (ESI, m/z) 378 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.62 (3H, s), 2.76 (3H, s), 4.04 (2H, td), 5.56 (1H, br t), 5.88 (1H, dt), 6.30 (1H, d), 7.22-7.39 (7H, m), 7.64 (1H, dt), 7.81 (1H, t).

実施例 18 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリジンカルボサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol) とアセトアミジン塩酸塩 37.7 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 43.6 mg (0.532 mmol) から実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 91.5 mg (0.221 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 414 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.72 (2H, quint), 2.48 (2H, t), 2.56 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.31 (2H, q), 5.55 (1H, br t), 7.05 (2H, d), 7.15-7.21 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.62-7.65 (1H, m), 7.93 (1H, d).

実施例 19 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol) とベンズアミジン塩酸塩 62.5 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 43.6 mg (0.532 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 65.3 mg (0.137 mmol) 収率 51%

MS (ESI, m/z) 477 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.83 (2H, quint), 2.56 (2H, t), 2.71 (3H, s), 3.42 (2H, q), 7.10 (2H, d), 7.16-7.31 (3H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 8.48 (1H, br), 8.62 (1H, m), 9.24 (1H, br s).

実施例 20 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol) とベンズアミジン塩酸塩 62.5 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 43.6 mg (0.532 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 129 mg (0.271 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 476 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.78 (2H, quint), 2.51 (2H, t), 2.68 (3H, s), 3.37 (2H, q), 5.52 (1H, br t), 7.09 (2H, d), 7.19-7.30 (3H, m), 7.45 (1H, t), 7.49-7.57 (3H, m), 7.81 (2H, d), 8.52 (2H, m).

実施例 21 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol) と 3-アミジノピリジニウム塩酸塩 62.9 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 43.6 mg (0.532 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 145 mg (0.304 mmol) 収率 111%

MS (ESI, m/z) 477 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.86 (2H, quint), 2.56 (2H, t), 2.64 (3H, s), 3.44 (2H, q), 7.12-7.37 (6H, m), 7.43-7.44 (1H, m), 7.68 (2H, d), 8.09 (1H, br), 8.37 (1H, br), 8.52-8.56 (1H, m), 9.01 (1H, s).

実施例 22 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol) とアセトアミジン-塩酸塩 37.7 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 43.6 mg (0.532 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 51.8 mg (0.125 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 414 ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.74 (2H, quint), 2.48 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.32 (2H, q), 5.54 (1H, br t), 7.08 (2H, d), 7.16-7.29 (3H, m), 7.41 (1H, m), 7.68 (2H, d).

実施例 23 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-N-(4-フェニルブチル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(4-フェニルブチル)アクリルアミド 100 mg (0.256 mmol) とベンズアミジン-塩酸塩 60.1 mg (0.384 mmol)、酢酸ナトリウム 42.0 mg (0.512 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 104 mg (0.212 mmol) 収率 80%

MS (ESI, m/z) 490 ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.38-1.54 (4H, br), 2.57 (2H, t), 2.64 (3H, s), 3.32 (2H, q), 5.60 (1H, br t), 7.10-7.30 (5H, m), 7.48-7.52 (4H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 8.04-8.05 (1H, m), 8.49-8.52 (2H, m).

実施例 24 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(4-フェニルブチル)-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(4-フェニルブチル)アクリルアミド 100 mg (0.256 mmol) と 3-アミジノピリジニウム-塩酸塩 60.5 mg (0.384 mmol)、酢酸ナトリウム 42.0 mg (0.512 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 83.6 mg (0.170 mmol) 収率 65%

MS (ESI, m/z) 491 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.49-1.58 (4H, br), 2.56-2.64 (2H, br), 2.68 (3H, s), 3.36-3.44 (2H, br), 7.11-7.20 (3H, m), 7.25-7.36 (3H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.92 (1H, d), 8.32-8.34 (1H, m), 8.56-8.60 (1H, m), 9.12 (1H, m).

実施例 25 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-N-(4-フェニルブチル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(4-フェニルブチル)アクリルアミド 100 mg (0.256 mmol) と アセトアミジン-塩酸塩 36.3 mg (0.384 mmol)、酢酸ナトリウム 42.0 mg (0.512 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 53.3 mg (0.124 mmol) 収率 46%

MS (ESI, m/z) 428 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.36-1.44 (4H, m), 2.53-2.58 (5H, m), 2.74 (3H, s), 3.29 (2H, q), 5.48 (1H, br t), 7.09-7.20 (3H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.62-7.65 (1H, m), 7.93 (1H, d).

実施例 26 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチ

オ) -N-(4-フェニルブチル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(4-フェニルブチル)アクリルアミド 100 mg (0.256 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 53.5 mg (0.192 mmol)、酢酸ナトリウム 42.0 mg (0.512 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 57.2 mg (0.124 mmol) 収率 46%

MS (ESI, m/z) 460 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.34-1.52 (4H, br), 2.52-2.60 (8H, m), 3.28 (2H, q), 5.48 (1H, br t), 7.09-7.12 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.63-7.67 (1H, m), 7.93 (1H, d).

実施例 27 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-N-(2-フェニルエチル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フェニルエチル)アクリルアミド 100 mg (0.276 mmol) とベンズアミジン-塩酸塩 64.8 mg (0.414 mmol)、酢酸ナトリウム 45.3 mg (0.52 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 54.6 mg (0.118 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 462 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.61 (3H, s), 2.74 (2H, t), 3.63 (2H, q), 5.51 (1H, br t), 6.91-6.94 (2H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.47-7.55 (4H, m), 7.73 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 8.48-8.51 (2H, m).

実施例 28 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(2-フェニルエチル)-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フェニルエチル)

ル) アクリルアミド 100 mg (0.276 mmol) と 3-アミジノピリジニウム-塩酸塩 65.2 mg (0.414 mmol)、酢酸ナトリウム 45.3 mg (0.552 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 114 mg (0.246 mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 463 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.62 (3H, s), 2.82 (2H, t), 3.70 (2H, q), 6.99-7.02 (2H, m), 7.17-7.40 (5H, m), 7.53 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.11-8.17 (1H, br), 8.53-8.56 (1H, m), 9.12 (1H, s).

実施例 29 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-N-(2-フェニルエチル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フェニルエチル) アクリルアミド 100 mg (0.276 mmol) とアセトアミジン-塩酸塩 39.1 mg (0.414 mmol)、酢酸ナトリウム 45.3 mg (0.552 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 43.2 mg (0.108 mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 400 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.50 (3H, s), 2.68-2.72 (5H, m), 3.59 (2H, q), 5.47 (1H, br s), 6.89-6.91 (2H, m), 7.17-7.26 (3H, m), 7.50 (1H, d), 7.59-7.63 (1H, m), 7.89 (1H, d).

実施例 30 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(2-フェニルエチル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(2-フェニルエチル) アクリルアミド 100 mg (0.276 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 57.6 mg (0.207 mmol)、酢酸ナトリウム 45.3 mg (0.552 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 50.3 mg (0.116 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 432 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.46 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.70 (2H, t), 3.58 (2H, q), 5.46 (1H, br t), 6.89-6.92 (2H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.49 (1H, d), 7.60-7.64 (1H, m), 7.90 (1H, d).

実施例 31 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル)アクリルアミド 120 mg (0.265 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、アセトアミジン-塩酸塩 37.6 mg (0.398 mmol)、酢酸ナトリウム 26.1 mg (0.318 mmol) を加え、100℃で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン 10 ml に溶解し、DDQ (2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン。以下 DDQ と略す。) 120 mg (0.530 mmol) を加え 100℃で一晩攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加えて希釈、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1～1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 20.0 mg (0.0408 mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 490 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.12 (2H, q), 2.55 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.25 (2H, q), 3.75 (1H, t), 5.43 (1H, br t), 7.11-7.29 (10H, m), 7.47 (1H, d), 7.60-7.64 (1H, m), 7.93 (1H, d).

実施例 32 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-N-(3

、3-ジフェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル)アクリルアミド 111 mg (0.246 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、アセトアミジン-塩酸塩 34.9 mg (0.369 mmol)、酢酸ナトリウム 24.2 mg (0.295 mmol) を加え、100°Cで一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加えて希釈し、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン 10 ml に溶解し、DDQ 112 mg (0.492 mmol) を加え 100°Cで一晩攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加えて希釈、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1～1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 30.2 mg (0.0616 mmol) 収率 25%

MS (ESI, m/z) 490 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.14 (2H, q), 2.55 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.27 (2H, q), 3.69 (1H, t), 5.41 (1H, br t), 7.13-7.19 (5H, m), 7.24-7.29 (5H, m), 7.34 (1H, d), 7.67 (2H, d).

実施例 33 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボサミドの合成

4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 100 mg (0.224 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、0°CにてmCPBA（m-クロロ過安息香酸。以下mCPBAと略す。）77.3 mg (0.448 mmol) を加え、同温度にて6時間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 1 ml を同温度で加え、室温に戻しながら30分間攪拌した。ジクロロメタンにて希釈後、

有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をエタノール 5 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 16.9 mg (0.448 mmol) を室温にて加えて 1 時間攪拌した。1 N 塩酸 5 ml を同温度で加え室温で 30 分間攪拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 50.8 mg (0.127 mmol) 収率 57%

MS (ESI, m/z) 400 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.75 (2H, quint), 2.49 (2H, t), 2.62 (3H, s), 3.34 (2H, q), 5.59 (1H, br t), 7.06 (2H, d), 7.15-7.20 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.67 (1H, dd), 7.96 (1H, d).

実施例 34 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-N-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]アクリルアミド 140 mg (0.385 mmol) とアセトアミジン-塩酸塩 55.3 mg (0.585 mmol)、酢酸ナトリウム 64.0 mg (0.780 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 37.7 mg (0.0939 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 401 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.52 (3H, s), 2.72-2.76 (5H, m), 3.59 (2H, q), 5.55 (1H, br t), 7.16-7.20 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.61-7.65 (1H, m), 7.91 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.44-8.45 (1H, m).

実施例 35 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]-5-ピリミジンカルボキサ

ミドの合成

2-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]アクリルアミド 140 mg (0.385 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 81.4 mg (0.292 mmol)、酢酸ナトリウム 64.0 mg (0.780 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 45.0 mg (0.104 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 433 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.44 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.73 (2H, t), 3.57 (2H, q), 6.13 (1H, br s), 7.13-7.17 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.48 (1H, d), 7.60-7.63 (1H, m), 7.86-7.87 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.33 (1H, d).

実施例 36 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 131 mg (0.388 mmol) とベンズアミジン-塩酸塩 91.1 mg (0.582 mmol)、酢酸ナトリウム 80.0 mg (0.975 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 53.5 mg (0.122 mmol) 収率 31%

MS (ESI, m/z) 438 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.71 (2H, quint), 2.45 (2H, t), 2.64 (3H, s), 3.32 (2H, q), 3.79 (3H, s), 5.58 (1H, br t), 6.96 (2H, d), 7.05 (2H, d), 7.17-7.28 (3H, m), 7.47-7.50 (3H, m), 7.90 (2H, d), 8.51-8.54 (2H, m).

実施例 37 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル) アクリルアミド 137 mg (0.406 mmol) と 3-アミジノピリジニウム-塩酸塩 96.0 mg (0.609 mmol)、酢酸ナトリウム 80.0 mg (0.975 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 23.0 mg (0.0524 mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 439 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.79 (2H, quint), 2.51 (2H, t), 2.67 (3H, s), 3.40 (2H, q), 3.81 (3H, s), 6.96-7.36 (8H, m), 7.90 (2H, dt), 8.46 (1H, dd), 8.62 (1H, dt), 9.28 (1H, d).

実施例 38 4-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2,6-ジ(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-N-(3-フェニルプロピル)-3-(ピリジン-3-イル) アクリルアミド 177 mg (0.546 mmol) と 3-アミジノピリジニウム-塩酸塩 129 mg (0.819 mmol)、酢酸ナトリウム 89.4 mg (1.09 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 138 mg (0.337 mmol) 収率 62%

MS (ESI, m/z) 410 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.81 (2H, quint), 2.53 (2H, t), 2.71 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.41 (2H, q), 7.08-7.11 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.98 (1H, br t), 8.20 (1H, dt), 8.39 (1H, dd), 8.56 (1H, dt), 8.68 (1H, dd), 9.00-9.01 (1H, m), 9.11-9.12 (1H, m).

実施例 39 2,4-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)-6-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-N-(3-フェニルプロピル)-3-(ピリジン-3-イル) アクリルアミド 177 mg (0.546 mmol) とアセトアミジン-塩酸塩 7

7.0 mg (0.0814 mmol)、酢酸ナトリウム 89.4 mg (1.09 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 82.3 mg (0.238 mmol) 収率 44%

MS (ESI, m/z) 347 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.70 (2H, quint), 2.45 (2H, t), 2.56 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.29 (2H, q), 6.34 (1H, br t), 7.05 (2H, d), 8.06 (1H, dt), 8.51 (1H, dd), 8.77-8.78 (1H, m).

実施例 40 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

実施例 7 にて合成した 4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 214 mg (0.479 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、0℃ にて mCPBA (m-クロロ過安息香酸) 165 mg (0.958 mmol) を加え、同温度にて 6 時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 5 ml を同温度で加え、室温に戻しながら 30 分間攪拌した。ジクロロメタンにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 5:1) で精製し表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 478 (M+H)⁺ 476 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.79 (2H, quint), 2.52 (2H, t), 2.72 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.36 (2H, q), 6.34 (1H, br t), 7.07-7.10 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 8.03 (1H, d).

実施例 41 4-メチル-2-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-6-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-N-(3-フェニルプロピル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド 177 mg (0.546 mmol) とベンズアミジン-塩酸塩 128 mg (0.819 mmol)、酢酸ナトリウム 89.4 mg (1.09 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 116 mg (0.284 mmol) 収率 51%

MS (ESI, m/z) 409 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.75 (2H, quint), 2.50 (2H, t), 2.67 (3H, s), 3.34 (2H, q), 5.87 (1H, br t), 7.06-7.09 (2H, m), 7.15-7.38 (4H, m), 7.47-7.53 (3H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 8.48-8.52 (2H, m), 8.65 (1H, dd), 9.06 (1H, d).

実施例 42 4-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-6-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-N-(3-フェニルプロピル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド 177 mg (0.546 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 114 mg (0.410 mmol)、酢酸ナトリウム 89.4 mg (1.09 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 56.9 mg (0.150 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 379 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.71 (2H, quint), 2.47 (2H, t), 2.55 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.30 (2H, q), 5.64 (1H, br t), 7.04-7.07 (2H, m), 7.17-7.36 (4H, m), 8.11 (1H, dt), 8.65 (1H, dd), 9.00 (1H, d).

実施例 43 2-アミノ-4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-メチルスルホニル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 114 mg (0.238

mmol) を THF 10 ml に溶解し、0℃にて28%アンモニア水5 ml を加え、室温にて12時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 100：1～10：1）で精製し表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 452 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.69 (2H, quint), 2.42-2.48 (4H, m), 3.26 (2H, q), 5.25 (2H, br s), 5.45 (1H, br t), 7.04-7.07 (2H, m), 7.07-7.20 (1H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.46 (1H, d), 7.57 (1H, dd), 7.86 (1H, d).

実施例44 4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド215 mg (0.663 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩138 mg (0.995 mmol)、酢酸ナトリウム109 mg (1.33 mmol) より実施例1の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 38.5 mg (0.0945 mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 408 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.69 (2H, quint), 2.43 (2H, t), 2.52 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.29 (2H, q), 3.77 (3H, s), 5.49 (1H, br t), 6.91-6.96 (2H, m), 7.03-7.06 (2H, m), 7.14-7.28 (3H, m), 7.78-7.81 (2H, m).

実施例45 4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド100 mg (0.284 mmol) とベンズアミジン-塩酸塩66.7 mg (0.426 mmol)、酢酸ナトリウム46.6 mg (0.568

mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 86.0 mg (0.190 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 453 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.74 (2H, quint), 2.49 (2H, t), 2.66 (3H, s), 3.33 (2H, q), 5.81 (1H, br t), 7.05 (2H, d), 7.17-7.28 (3H, m), 7.47-7.62 (4H, m), 8.20-8.29 (2H, m), 8.49-8.52 (2H, m), 8.77-8.78 (1H, m).

実施例 46 4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成
2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.284 mmol) と 3-アミジノピリジニウム-塩酸塩 67.1 mg (0.426 mmol)、酢酸ナトリウム 46.6 mg (0.568 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 74.9 mg (0.165 mmol) 収率 61%

MS (ESI, m/z) 454 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.82 (2H, quint), 2.55 (2H, t), 2.74, (3H, s), 3.43 (2H, q), 7.07-7.10 (2H, m), 7.16-7.29 (4H, m), 7.62 (1H, t), 7.89 (1H, br t), 8.23-8.40 (3H, m), 8.59-8.63 (2H, m), 9.12 (1H, d).

実施例 47 2,4-ジメチル-6-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.284 mmol) とアセトアミジン-塩酸塩 40.3 mg (0.426 mmol)、酢酸ナトリウム 46.6 mg (0.568 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 31.3 mg (0.0802 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 391 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.71 (2H, quint), 2.47 (2H, t), 2.59 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.31 (2H, q), 5.64 (1H, br t), 7.02-7.05 (2H, m), 7.14-7.27 (3H, m), 7.59 (1H, t), 8.11-8.15 (1H, m), 8.25-8.29 (1H, m), 8.68-8.69 (1H, m)

実施例 48 4-メチル-2-(メチルチオ)-6-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.284 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 59.3 mg (0.213 mmol)、酢酸ナトリウム 46.6 mg (0.568 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 20.0 mg (0.0473 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.71 (2H, quint), 2.47 (2H, t), 2.56 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.31 (2H, q), 5.59 (1H, br t), 7.04 (2H, d), 7.15-7.28 (3H, m), 7.59 (1H, t), 8.13-8.16 (1H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m).

実施例 49 4-メチル-6-(3-メチルフェニル)-2-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-メチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 175 mg (0.544 mmol) とベンズアミジン-塩酸塩 127 mg (0.816 mmol)、酢酸ナトリウム 88.6 mg (1.08 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 11.0 mg (0.0261 mmol) 収率 4.8%

MS (ESI, m/z) 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.66 (2H, quint), 2.39 (3H, s), 2.40 (2H, t), 2.68 (3H, s), 3.29 (2H, q), 5.43 (1H, br t), 7.04 (2H, d), 7.05-7.28 (4H, m), 7.

36 (1H, t), 7.48-7.52 (3H, m), 7.67-7.70 (2H, m), 8.52-8.55 (2H, m).

実施例50 4-メチル-6-(3-メチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-メチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 175 mg (0.544 mmol) と 3-アミジノピリジニウム-塩酸塩 128 mg (0.816 mmol)、酢酸ナトリウム 88.6 mg (1.08 mmol) より実施例1の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 33.2 mg (0.0786 mmol) 収率 14%

MS (ESI, m/z) 423 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.72 (2H, quint), 2.40 (3H, s), 2.44 (2H, t), 2.70 (3H, s), 3.34 (2H, q), 6.61 (1H, br t), 7.04-7.07 (2H, m), 7.15-7.39 (5H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 8.54 (1H, dd), 8.69 (1H, dt), 9.43 (1H, d).

実施例51 2,4-ジメチル-6-(3-メチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-メチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 175 mg (0.544 mmol) と アセトアミジン-塩酸塩 76.6 mg (0.816 mmol)、酢酸ナトリウム 88.6 mg (1.08 mmol) より実施例1の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 14.8 mg (0.0412 mmol) 収率 7.8%

MS (ESI, m/z) 360 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.62 (2H, quint), 2.36 (3H, s), 2.37 (2H, t), 2.58 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.25 (2H, q), 5.36 (1H, br t), 7.02 (2H, d), 7.14-7.34 (5H, m), 7.52-7.55 (2H, m).

実施例52 4-メチル-6-(3-メチルフェニル)-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-メチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 175 mg (0.544 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 113 mg (0.406 mmol)、酢酸ナトリウム 88.6 mg (1.08 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 47.7 mg (0.122 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 392 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.62 (2H, quint), 2.35 (3H, s), 2.37 (2H, t), 2.54 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.24 (2H, q), 5.39 (1H, br t), 7.02 (2H, d), 7.03-7.34 (5H, m), 7.56-7.58 (2H, m).

実施例 53 4-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-2-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-フルオロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 135 mg (0.415 mmol) とベンズアミジン-塩酸塩 97.1 mg (0.623 mmol)、酢酸ナトリウム 67.3 mg (0.820 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 113 mg (0.266 mmol) 収率 66%

MS (ESI, m/z) 426 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.70 (2H, quint), 2.45 (2H, t), 2.64 (3H, s), 3.30 (2H, q), 5.65 (1H, br t), 7.03-7.07 (2H, m), 7.12-7.29 (4H, m), 7.36-7.52 (4H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 8.49-8.53 (2H, m).

実施例 54 4-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-フルオロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 135 mg (0.415 mmol) と 3-アミジノピリジニウ

ムー塩酸塩 97.7 mg (0.623 mmol)、酢酸ナトリウム 67.3 mg (0.820 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 97.0 mg (0.227 mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 427 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.79 (2H, quint), 2.52 (2H, t), 2.70 (3H, s), 3.40 (2H, q), 7.08-7.46 (9H, m), 7.61-7.71 (2H, m), 8.46 (1H, dd), 8.62 (1H, dt), 9.25 (1H, d).

実施例 55 4-(3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-フルオロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 135 mg (0.415 mmol) とアセトアミジン-塩酸塩 58.6 mg (0.623 mmol)、酢酸ナトリウム 67.3 mg (0.820 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 50.0 mg (0.138 mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 364 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.67 (2H, quint), 2.43 (2H, t), 2.58 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.28 (2H, q), 5.46 (1H, br t), 7.03-7.06 (2H, m), 7.09-7.28 (4H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.49-7.57 (2H, m).

実施例 56 4-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-フルオロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 135 mg (0.415 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 86.3 mg (0.310 mmol)、酢酸ナトリウム 67.3 mg (0.820 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 62.0 mg (0.157 mmol) 収率 39%

MS (ESI, m/z) 396 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.68 (2H, quint), 2.43 (2H, t), 2.52 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.27 (2H, q), 5.59 (1H, br t), 7.03-7.06 (2H, m), 7.10-7.28 (4H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.51-7.58 (2H, m).

実施例 57 4-(3-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 300 mg (0.889 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 186 mg (0.668 mmol)、酢酸ナトリウム 146 mg (1.78 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 194 mg (0.476 mmol) 収率 54%

MS (ESI, m/z) 408 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.64 (2H, quint), 2.39 (2H, t), 2.53 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.25 (2H, q), 3.78 (3H, s), 5.47 (1H, br t), 6.94-7.05 (3H, m), 7.14-7.37 (6H, m).

実施例 58 4-(3-メトキシフェニル)-6-メチル-2-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 200 mg (0.593 mmol) とベンズアミジン-塩酸塩 139 mg (0.885 mmol)、酢酸ナトリウム 96.8 mg (1.18 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 56.0 mg (0.128 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 438 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.67 (2H, quint), 2.41 (2H, t), 2.66 (3H, s), 3.29 (2H, q), 3.81 (3H, s), 5.65 (1H, br t), 6.97-7.52 (12H, m), 8.51-8.58 (2H,

m).

実施例 59 4-(3-メトキシフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(ピリジン-3-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 200 mg (0.593 mmol) と 3-アミジノピリジニウム-塩酸塩 140 mg (0.885 mmol)、酢酸ナトリウム 96.8 mg (1.18 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 39.0 mg (0.0889 mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 439 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.74 (2H, quint), 2.46 (2H, t), 2.70 (3H, s), 3.36 (2H, q), 3.82 (3H, s), 6.70 (1H, br t), 6.99-7.49 (10H, m), 8.55-8.70 (2H, m), 9.42 (1H, br s).

実施例 60 4-(3-メトキシフェニル)-2,6-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 300 mg (0.889 mmol) と アセトアミジン-塩酸塩 126 mg (1.34 mmol)、酢酸ナトリウム 146 mg (1.78 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 72.0 mg (0.192 mmol) 収率 21%

MS (ESI, m/z) 376 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.63 (2H, quint), 2.38 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.25 (2H, q), 3.78 (3H, s), 5.47 (1H, br t), 6.93-9.97 (2H, m), 7.14-7.36 (7H, m).

実施例 61 2-(t-ブチル)-4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メ

チルーN-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

1) 3-オキソーN-(3-フェニルプロピル)ブチラミドの合成

3-フェニルプロピルアミン 3.00 g (22.2 mmol)、ジケテン 3.39 ml (40.3 mmol) とトリエチルアミン 3.37 g (33.3 mmol) をトルエン 20 ml 中、80°C で3時間加熱攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 3.48 g (15.9 mmol) 収率 71%

MS (ESI, m/z) 218 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.86 (2H, quint), 2.26 (3H, s), 2.66 (2H, t), 3.30 (2H, q), 3.39 (2H, s), 6.96 (1H, br), 7.17-7.21 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m).

2) 2-アセチルー3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミドの合成

3-オキソーN-(3-フェニルプロピル)ブチラミド 2.22 g (10.1 mmol)、3,5-ジクロロベンズアルデヒド 1.77 g (10.1 mmol) を2-プロパノール 30 ml に溶解し、ピペリジン 86.0 mg (1.01 mmol)、酢酸 60.7 mg (1.01 mmol) を加え室温にて1日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加え1規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 10:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 2.58 g (6.87 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 376 (M)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.86 (2H, quint), 2.41 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.39 (2H

, q), 5.84 (1H, br t), 7.11-7.40 (9H, m).

3) 2-(*t*-ブチル)-4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、*t*-ブチルカルバミジン塩酸塩 54.5 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 32.7 mg (0.399 mmol) を室温にて加え 80°C にて 1 日間攪拌した。減圧下で DMF を留去、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1～1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 62.2 mg (0.136 mmol) 収率 51%

MS (ESI, m/z) 456 (M+H)⁺ 454 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.42 (9H, s), 1.76 (2H, quint), 2.50 (2H, t), 2.58 (3H, s), 3.35 (2H, q), 5.50 (1H, br s), 7.08 (2H, d), 7.15-7.21 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.40-7.41 (1H, m), 7.73 (2H, d).

実施例 62 2-シクロプロピル-4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol)、シクロプロピルカルバミジン塩酸塩 48.1 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 32.7 mg (0.399 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 90.4 mg (0.205 mmol) 収率 77%

MS (ESI, m/z) 440 (M+H)⁺ 438 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.06-1.14 (2H, m), 1.17-1.22 (2H, m), 1.73 (2H, quint), 2.22-2.30 (1H, m), 2.48 (2H, t), 2.53 (3H, s), 3.31 (2H, q), 5.48 (1H, br t), 7.06-7.08 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.39-7.40 (1H, m), 7.66-7.68 (2H, m).

実施例 63 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol)、モルホリノホルムアミジン-塩酸塩 83.8 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 32.7 mg (0.399 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 59.2 mg (0.122 mmol) 収率 46%

MS (ESI, m/z) 485 ($\text{M}+\text{H}^+$) 483 ($\text{M}-\text{H}^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.70 (2H, quint), 2.44-2.49 (5H, m), 3.27 (2H, q), 3.76 (4H, br), 3.87 (4H, br), 5.44 (1H, br), 7.07 (2H, d), 7.15-7.29 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.63 (2H, s).

実施例 64 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(ピリジン-2-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol)、2-アミジノピリジニウム-塩酸塩 62.9 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 32.7 mg (0.399 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 46.5 mg (0.0974 mmol) 収率 37%

MS (ESI, m/z) 477 ($\text{M}+\text{H}^+$) 475 ($\text{M}-\text{H}^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.87 (2H, quint), 2.60 (2H, t), 2.70 (3H, s), 3.44 (2H, q), 6.59 (1H, br t), 7.12-7.21 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.3, 5-7.41 (2H, m), 7.71 (2H, d), 7.88 (1H, td), 8.52 (1H, dt), 8.62-8.65 (1H, m).

実施例 65 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(ピリジン-4-イル)-5-ピリジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol)、4-アミジノピリジニウム-塩酸塩 62.9 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 32.7 mg (0.399 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 71.8 mg (0.150 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 477 (M+H)⁺ 475 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.81 (2H, quint), 2.54 (2H, t), 2.69 (3H, s), 3.40 (2H, q), 6.42 (1H, br t), 7.10-7.12 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.47 (1H, t), 7.79 (2H, d), 8.24-8.26 (2H, m), 8.61-8.63 (2H, m)

実施例 66 4-メチル-2-(メチルチオ)-6-(2-ナフチル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2-ナフチル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.420 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 87.7 mg (0.315 mmol)、酢酸ナトリウム 68.9 mg (0.840 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 44.3 mg (0.10 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 427 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.52 (2H, quint), 2.22 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.22 (2H, q), 5.45 (1H, br t), 6.78-6.81 (2H, m), 7.11-7.18 (3H, m), 7.47-7.57 (2H, m), 7.83-7.91 (4H, m), 8.32 (1H, s).

実施例 67 4-メチル-6-(4-メチルフェニル)-2-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-メチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 200 mg (0.622 mmol) とベンズアミジン-塩酸塩 146 mg (0.932 mmol)、酢酸ナトリウム 102 mg (1.24 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 57.0 mg (0.135 mmol) 収率 23%

MS (ESI, m/z) 422 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.68 (2H, quint), 2.36 (3H, s), 2.41 (2H, t), 2.68 (3H, s), 3.32 (2H, q), 5.45 (1H, br t), 7.03-7.06 (2H, m), 7.15-7.28 (5H, m), 7.47-7.51 (3H, m), 7.80-8.84 (2H, m), 8.51-8.55 (2H, m).

実施例 68 4-メチル-6-(4-メチルフェニル)-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-メチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 200 mg (0.622 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 129 mg (0.463 mmol)、酢酸ナトリウム 102 mg (1.24 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 55.0 mg (0.140 mmol) 収率 22%

MS (ESI, m/z) 392 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.65 (2H, quint), 2.34 (3H, s), 2.38 (2H, t), 2.54 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.27 (2H, q), 5.39 (1H, br t), 7.01-7.04 (2H, m), 7.15-7.28 (5H, m), 7.68-7.72 (2H, m).

実施例 69 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 80.0 mg (0.213 mmol)、1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン-塩酸塩 46.9 mg (0.320 mmol)、酢酸ナトリウム 26.2 mg (0.320 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 35.2 mg (0.0755 mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 466 (M+H)⁺ 464 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.79 (2H, quint), 2.53 (2H, t), 2.67 (3H, s), 3.37 (2H, q), 5.80 (1H, br t), 6.51-6.53 (1H, m), 7.09-7.11 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.24-7.30 (3H, m), 7.45 (1H, t), 7.74 (2H, d), 7.81-7.82 (1H, m), 8.64-8.65 (1H, m).

実施例 70 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-メチルアミノ-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 80.0 mg (0.213 mmol)、1-メチルグアニジン-塩酸塩 35.1 mg (0.320 mmol)、酢酸ナトリウム 26.2 mg (0.320 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 23.3 mg (0.0543 mmol) 収率 26%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)⁺ 427 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.70 (2H, quint), 2.42-2.49 (5H, m), 3.04 (3H, d), 3.27 (2H, q), 5.38 (1H, t), 7.07-7.10 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.64 (2H, d), 8.03 (1H, d).

実施例 7 1 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 80.0 mg (0.213 mmol)、1,1-ジメチルグアニジン-硫酸塩 87.1 mg (0.320 mmol)、酢酸ナトリウム 26.2 mg (0.320 mmol) から実施例 6 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 45.1 mg (0.102 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 443 (M+H)⁺ 441 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.70 (2H, quint), 2.41 (5H, m), 3.23-3.30 (8H, m), 5.38 (1H, br t), 7.07-7.09 (2H, m), 7.15-7.29 (3H, m), 7.36 (1H, t), 7.64 (2H, d).

実施例 7 2 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 55.5 mg (0.148 mmol)、3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボキサミジン-硝酸塩 44.5 mg (0.221 mmol)、酢酸ナトリウム 26.2 mg (0.320 mmol) から実施例 6 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 30.9 mg (0.0625 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 496 (M+H)⁺ 494 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.84 (2H, quint), 2.23 (2H, s), 2.57 (2H, t), 2.65 (6H, s), 3.39 (2H, q), 6.06 (1H, s), 6.25 (1H, br), 7.10-7.20 (3H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.43-7.44 (1H, m), 7.69-7.70 (2H, m).

実施例 73 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(ピペリジン-1-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 44.0 mg (0.107 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、0℃にて mCPBA (m-クロロ過安息香酸) 36.9 mg (0.213 mmol) を加え、同温度にて 6 時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 1 ml を同温度で加え、室温に戻しながら 30 分間攪拌した。ジクロロメタンにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン 5 ml に溶解し、ピペリジン 91.1 mg (1.07 mmol) を室温にて加えて 80℃にて 6 時間攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1～1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 38.2 mg (0.0851 mmol) 収率 80%

MS (ESI, m/z) 449 (M+H)⁺ 447 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.57-1.69 (8H, m), 2.38-2.44 (5H, m), 3.23 (2H, q), 3.86 (4H, t), 5.28 (1H, br t), 7.04-7.06 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.62 (1H, dt), 7.74-7.76 (1H, m).

実施例 74 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(トリフルオロメチル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 80.0 mg (0.213 mmol)、トリフルオロアセ

トアミジン 35.9 mg (0.320 mmol)、酢酸ナトリウム 26.2 mg (0.320 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 25.1 mg (0.0536 mmol) 収率 25%

MS (ESI, m/z) 466 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.78 (2H, quint), 2.51 (2H, t), 2.71 (3H, s), 3.38 (2H, q), 5.54 (1H, br t), 7.07-7.09 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.48 (1H, t), 7.76 (2H, d).

実施例 75 4-(4-イソプロピルフェニル)-2,6-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-イソプロピルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.429 mmol) とアセトアミジン塩酸塩 61.0 mg (0.645 mmol)、酢酸ナトリウム 70.5 mg (0.859 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 44.3 mg (0.114 mmol) 収率 26%

MS (ESI, m/z) 388 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.19 (6H, d), 1.61 (2H, quint), 2.37 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.89 (1H, sept), 3.26 (2H, q), 5.38 (1H, br t), 7.02 (2H, d), 7.13-7.30 (5H, m), 7.69 (2H, d).

実施例 76 4-(4-イソプロピルフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-イソプロピルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.429 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 90.0 mg (0.323 mmol)、酢酸ナトリウム 70.5 g (0.859 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 124 mg (0.296 mmol) 収率 70%

MS (ESI, m/z) 420 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.20 (6H, d), 1.62 (2H, quint), 2.38 (2H, t), 2.53 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.89 (1H, sept), 3.26 (2H, q), 5.40 (1H, br t), 7.01-7.04 (2H, m), 7.13-7.29 (5H, m), 7.71-7.75 (2H, m).

実施例 77 4-(4-tert-ブチルフェニル)-2,6-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.413 mmol) とアセトアミジン塩酸塩 58.1 mg (0.615 mmol)、酢酸ナトリウム 67.3 mg (0.820 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 73.8 mg (0.184 mmol) 収率 44%

MS (ESI, m/z) 402 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.25 (9H, s), 1.60 (2H, quint), 2.36 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.26 (2H, q), 5.42 (1H, br t), 7.01-7.03 (2H, m), 7.13-7.25 (3H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.66-7.71 (2H, m).

実施例 78 4-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.413 mmol) とメチルイソチオ尿素硫酸塩 85.6 mg (0.307 mmol)、酢酸ナトリウム 67.3 mg (0.820 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 107 mg (0.247 mmol) 収率 61%

MS (ESI, m/z) 434 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.27 (9H, s), 1.61 (2H, quint), 2.38 (2H, t), 2.53 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.25 (2H, q), 5.45 (1H, br t), 7.01-7.04 (2H, m), 7.

13-7.26 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.71-7.76 (2H, m).

実施例 79 4-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-イソブチルアミノ-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成
4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 83.8 mg (0.203 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、0℃にて mCPBA (m-クロロ過安息香酸) 70.2 mg (0.407 mmol) を加え、同温度にて 6 時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 1 ml を同温度で加え、室温に戻しながら 30 分間攪拌した。ジクロロメタンにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン 5 ml に溶解し、過剰量のイソブチルアミン 74.2 mg (1.02 mmol) を室温にて加えて 80℃にて 6 時間攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 10:1 ~ 1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 57.5 mg (0.132 mmol) 収率 65%

MS (ESI, m/z) 437 (M+H)⁺ 435 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 0.97 (6H, d), 1.64 (2H, quint), 1.89 (1H, sept), 2.38-2.43 (5H, m), 3.23 (2H, q), 3.32 (2H, t), 5.31 (2H, br), 7.04-7.07 (2H, m), 7.14-7.38 (5H, m), 7.60 (1H, br d), 7.73 (1H, br s).

実施例 80 4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 62.8 mg (0.153 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、0℃にて mCPBA (m-クロロ

過安息香酸) 52.7 mg (0.305 mmol) を加え、同温度にて6時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 1 ml を同温度で加え、室温に戻しながら30分間攪拌した。ジクロロメタンにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール 5 ml に溶解し、過剰量のナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液) 295 mg (1.53 mmol) を室温にて加えて60℃にて6時間攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 10:1~1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 42.0 mg (0.106 mmol) 収率 70%

MS (ESI, m/z) 396 (M+H)⁺ 394 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.69 (2H, quint), 2.44 (2H, t), 2.54 (3H, s), 3.28 (2H, q), 4.05 (3H, s), 5.48 (1H, br t), 7.04-7.07 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.34 (1H, t), 7.39-7.43 (1H, m), 7.68 (1H, dt), 7.81 (1H, t).

実施例 81 2, 4-ジメチル-6-(2-ナフチル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2-ナフチル)-N-(3-フェニルプロピル) アクリルアミド 150 mg (0.420 mmol) とアセトアミジン-塩酸塩 59.6 mg (0.630 mmol)、酢酸ナトリウム 68.9 mg (0.840 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 29.8 mg (0.0753 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 396 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.51 (2H, quint), 2.21 (2H, t), 2.62 (3H, s), 2.79 (3H

, s), 3.23 (2H, q), 5.43 (1H, br t), 6.77-6.80 (2H, m), 7.10-7.18 (3H, m), 7.47-7.57 (2H, m), 7.83-7.92 (4H, m), 8.30 (1H, s).

実施例 82 2, 4-ジメチル-6-(1-ナフチル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(1-ナフチル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.420 mmol) とアセトアミジン-塩酸塩 59.6 mg (0.630 mmol)、酢酸ナトリウム 68.9 mg (0.840 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 24.7 mg (0.0625 mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 396 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.01 (2H, quint), 1.93 (2H, t), 2.66 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.93 (2H, q), 5.16 (1H, br t), 6.76-6.79 (2H, m), 7.11-7.23 (3H, m), 7.46-7.53 (4H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.82-7.87 (2H, m).

実施例 83 4-メチル-2-(メチルチオ)-6-(1-ナフチル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(1-ナフチル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.420 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 87.7 mg (0.315 mmol)、酢酸ナトリウム 68.9 mg (0.840 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 37.5 mg (0.0877 mmol) 収率 21%

MS (ESI, m/z) 428 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.01 (2H, quint), 1.94 (2H, t), 2.56 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.91 (2H, q), 5.11 (1H, br t), 6.77-6.80 (2H, m), 7.11-7.23 (3H, m), 7.46-7.54 (4H, m), 7.76-7.90 (3H, m).

実施例 84 2, 6-ジメチル-4-(3, 4-ジメチルフェニル)-N-(3

－フェニルプロピル)－5－ピリミジンカルボキサミドの合成

2－アセチル－3－(3,4－ジメチルフェニル)－N－(3－フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.447 mmol) とアセトアミジン塩酸塩 63.8 mg (0.675 mmol)、酢酸ナトリウム 73.8 mg (0.900 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 41.7 mg (0.112 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 374 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.56-1.66 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.34 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.27 (2H, q), 5.42 (1H, br t), 7.00-7.02 (2H, m), 7.14-7.28 (4H, m), 7.46-7.53 (2H, m).

実施例 85 4－(3,4－ジメチルフェニル)－6－メチル－2－(メチルチオ)－N－(3－フェニルプロピル)－5－ピリミジンカルボキサミドの合成

2－アセチル－3－(3,4－ジメチルフェニル)－N－(3－フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.447 mmol) とメチルイソチオ尿素－硫酸塩 94.0 mg (0.338 mmol)、酢酸ナトリウム 73.8 mg (0.900 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 89.7 mg (0.221 mmol) 収率 49%

MS (ESI, m/z) 406 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.62 (2H, quint), 2.22 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.35 (2H, t), 2.52 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.26 (2H, q), 5.49 (1H, br t), 7.00-7.03 (2H, m), 7.15-7.28 (4H, m), 7.50-7.54 (2H, m).

実施例 86 4－(3－クロロフェニル)－6－メチル－N－(3－フェニルプロピル)－2－(ピペラジン－1－イル)－5－ピリミジンカルボキサミドの合成

4－(3－クロロフェニル)－6－メチル－2－(メチルチオ)－N－(3－

フェニルプロピル) - 5 - ピリミジンカルボキサミド 83.8 mg (0.203 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、0℃にて mCPBA (m-クロロ過安息香酸) 70.2 mg (0.407 mmol) を加え、同温度にて 6 時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 1 ml を同温度で加え、室温に戻しながら 30 分間攪拌した。ジクロロメタンにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン 5 ml に溶解し、過剰量のイソブチルアミン 74.2 mg (1.02 mmol) を室温にて加えて 80℃にて 6 時間攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 10 : 1 ~ 1 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 82.7 mg (0.184 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 450 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.64 (2H, quint), 2.38-2.44 (5H, m), 2.91 (4H, t), 3.23 (2H, q), 3.87 (4H, t), 5.33 (1H, br t), 7.04-7.06 (2H, m), 7.14-7.38 (5H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 7.74-7.76 (1H, m).

実施例 87 4 - (3 - クロロフェニル) - 6 - メチル - N - (3 - フェニルプロピル) - 2 - (チオフエン - 2 - イル) - 5 - ピリミジンカルボキサミドの合成

2 - アセチル - 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol)、2 - アミジノチオフエン - 塩酸塩 64.9 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 32.7 mg (0.399 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 108 mg (0.224 mmol) 収率 84%

MS (ESI, m/z) 482 (M+H)⁺ 480 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.79 (2H, quint), 2.50 (2H, t), 2.62 (3H, s), 3.34 (2H

, q), 5.55 (1H, br t), 7.07-7.10 (2H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.51-7.53 (1H, m), 7.76 (2H, d), 8.07-8.09 (1H, m)

実施例 88 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-[(ピペリジン-1-イル)エトキシ]-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 185 mg (0.254 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、0℃にて mCPBA (m-クロロ過安息香酸) 87.7 mg (0.508 mmol) を加え、同温度にて 6 時間撹拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 1 ml を同温度で加え、室温に戻しながら 30 分間撹拌した。ジクロロメタンにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣を DMF 5 ml に溶解し、1-ピペリジンエタノール 146 mg (1.13 mmol) と水素化ナトリウム (60% 油性) 45.2 mg (1.13 mmol) から調整されたアルコキサイドを 0℃にて加え、室温に戻しながら 1 時間撹拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 5:1~1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 78.1 mg (0.158 mmol) 収率 62%

MS (ESI, m/z) 493 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.40-1.48 (2H, m), 1.54-1.62 (4H, m), 1.69 (2H, quint), 2.41-2.54 (7H, m), 2.80 (2H, t), 3.28 (2H, q), 3.58 (2H, t), 4.56 (2H, t), 5.45 (1H, br t), 7.04-7.06 (2H, m), 7.12-7.42 (5H, m), 7.66-7.69 (1

H, m), 7.80-7.82 (1H, m).

実施例 89 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 131 mg (0.293 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、0℃にて mCPBA (m-クロロ過安息香酸) 101 mg (0.586 mmol) を加え、同温度にて 6 時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 1 ml を同温度で加え、室温に戻しながら 30 分間攪拌した。ジクロロメタンにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール 5 ml に溶解し、過剰量のナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液) 565 mg (2.93 mmol) を室温にて加えて 60℃にて 6 時間攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 10:1~1:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 20.8 mg (0.0483 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 430 (M+H)⁺ 428 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.74 (2H, quint), 2.47-2.54 (5H, m), 3.31 (2H, q), 4.05 (3H, s), 5.55 (1H, br), 7.05-7.08 (2H, m), 7.15-7.29 (3H, m), 7.48 (1H, d), 7.64-7.68 (1H, m), 7.94-7.95 (1H, m).

実施例 90 4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピル-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-N-(3-フェ

ニルプロピル) アクリルアミド 150 mg (0.419 mmol) とシクロプロピルカルバミジン塩酸塩 76.0 mg (0.629 mmol)、酢酸ナトリウム 68.9 mg (0.840 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 54.7 mg (0.125 mmol) 収率 31%

MS (ESI, m/z) 436 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.04-1.11 (2H, m), 1.17-1.22 (2H, m), 1.72 (2H, quint), 2.23-2.32 (1H, m), 2.45 (2H, t), 2.54 (3H, s), 3.32 (2H, q), 3.85 (3H, s), 5.47 (1H, br s), 6.90 (1H, d), 7.04-7.07 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.23-7.26 (3H, m), 7.70 (1H, dd), 7.88 (1H, d).

実施例 91 4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.419 mmol) とメチルイソチオ尿素硫酸塩 87.7 mg (0.313 mmol)、酢酸ナトリウム 68.9 mg (0.840 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 80.6 mg (0.182 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 442 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.72 (2H, quint), 2.46 (2H, t), 2.51 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.31 (2H, q), 3.85 (3H, s), 5.60 (1H, br t), 6.90 (1H, d), 7.04-7.07 (2H, m), 7.14-7.28 (3H, m), 7.72 (1H, dd), 7.90 (1H, d).

実施例 92 2-シクロプロピル-4-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2,4-ジメチルフェニル)-N-(3-フェニルプロ

ビル) アクリルアミド 150 mg (0.467 mmol) とシクロプロピルカルバミジン-塩酸塩 84.4 mg (0.700 mmol)、酢酸ナトリウム 77.1 mg (0.940 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 92.9 mg (0.233 mmol) 収率 49%

MS (ESI, m/z) 400 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.01-1.07 (2H, m), 1.13-1.18 (2H, m), 1.37-1.47 (2H, m), 2.22-2.30 (9H, m), 2.55 (3H, s), 3.15 (2H, q), 5.22 (1H, br t), 6.97-7.05 (3H, m), 7.13-7.28 (5H, m).

実施例 93 4-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2,4-ジメチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル) アクリルアミド 150 mg (0.467 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 97.4 mg (0.350 mmol)、酢酸ナトリウム 77.1 mg (0.940 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 92.9 mg (0.229 mmol) 収率 49%

MS (ESI, m/z) 406 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.43 (2H, quint), 2.23-2.30 (8H, m), 2.55 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.15 (2H, q), 5.15 (1H, br s), 7.01-7.06 (4H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m).

実施例 94 4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2-クロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル) アクリルアミド 100 mg (0.293 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 60.5 mg (0.217 mmol)、酢酸ナトリウム 47.6 mg (0.580 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 45.6 mg (0.111 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 412 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (2H, quint), 2.33 (2H, t), 2.56 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.15 (2H, q), 5.59 (1H, br t), 7.02-7.06 (2H, m), 7.15-7.37 (6H, m), 7.40-7.45 (1H, m).

実施例 95 4-(3,5-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.246 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 52.2 mg (0.188 mmol)、酢酸ナトリウム 41.0 mg (0.500 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 57.8 mg (0.121 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 476 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.75 (2H, quint), 2.48-2.53 (5H, m), 2.60 (3H, s), 3.34 (2H, q), 3.84 (3H, s), 5.52 (1H, br t), 7.07-7.10 (2H, m), 7.14-7.28 (3H, m), 7.77 (2H, s).

実施例 96 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェノキシ-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

1) 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 1.41 g (3.15 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、0℃にて mCPBA (m-ク

ロロ過安息香酸) 1.09 g (6.30 mmol) を加え、同温度にて12時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 1 ml を同温度で加え、室温に戻しながら30分間攪拌した。ジクロロメタンにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 5 : 1 ~ 1 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 911 mg (1.90 mmol) 収率 61%

MS (ESI, m/z) 476 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.80 (2H, quint), 2.51 (2H, t), 2.72 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.37 (2H, q), 6.52 (1H, t), 7.09-7.12 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.46 (1H, t), 7.78 (1H, d).

2) 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェノキシ-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

フェノール 39.3 mg (0.0798 mmol) を DMF に溶解後、水素化ナトリウム (60%油性) 16.7 mg (0.418 mmol) を 0℃にて加え同温度にて30分攪拌した。4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-メチルスルホニル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 100 mg (0.209 mmol) を同温度にて加え、室温に戻しながら12時間攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 10 : 1 ~ 1 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 34.1 mg (1.90 mmol) 収率 33%

MS (ESI, m/z) 492 (M+H)⁺ 490 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.76 (2H, quint), 2.47-2.54 (5H, m), 3.34 (2H, q), 5.5

2 (1H, br t), 7.06-7.10 (2H, m), 7.17-7.29 (6H, m), 7.39-7.45 (3H, m), 7.65 (2H, d).

実施例 97 4-メチル-6-(2-メチルフェニル)-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2-メチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.467 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 98.1 mg (0.705 mmol)、酢酸ナトリウム 77.1 mg (0.940 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 99.8 mg (0.255 mmol) 収率 55%

MS (ESI, m/z) 392 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.42 (2H, quint), 2.27-2.32 (5H, m), 2.56 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.12 (2H, q), 5.20 (1H, br t), 7.01-7.04 (1H, m), 7.17-7.31 (8H, m).

実施例 98 4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 150 mg (0.427 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 90.0 mg (0.323 mmol)、酢酸ナトリウム 70.5 mg (0.859 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 91.2 mg (0.216 mmol) 収率 51%

MS (ESI, m/z) 422 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.67 (2H, quint), 2.22 (3H, s), 2.40 (2H, t), 2.52 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.29 (2H, q), 3.79 (3H, s), 5.43 (1H, br t), 6.82 (1H, d), 7.01-7.04 (2H, m), 7.14-7.28 (3H, m), 7.62-7.68 (2H, m).

実施例 99 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2-イソプロピル-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成
2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol)、イソプロピルカルバミジン-塩酸塩 48.9 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 43.6 mg (0.532 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 28.0 mg (0.0663 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 442 (M+H)⁺ 440 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.36 (6H, d), 1.75 (2H, quint), 2.49 (2H, t), 2.58 (3H, s), 3.22 (1H, quint), 3.34 (2H, q), 5.49 (1H, br t), 7.07-7.09 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.40-7.41 (1H, m), 7.70-7.71 (2H, m).

実施例 100 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol)、2-メチルチアゾール-4-カルバミジン-塩酸塩 70.9 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 43.6 mg (0.532 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 65.0 mg (0.131 mmol) 収率 49%

MS (ESI, m/z) 497 (M+H)⁺ 495 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.83 (2H, quint), 2.56 (2H, t), 2.66 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.39 (2H, q), 6.23 (1H, br t), 7.10-7.20 (3H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.42 (1H, t), 7.72 (2H, d), 8.25 (1H, s).

実施例 101 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-フェノキシメチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 100 mg (0.266 mmol)、2-フェノキシアセトアミジン-塩酸塩 88.8 mg (0.399 mmol)、酢酸ナトリウム 43.6 mg (0.532 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 100 mg (0.198 mmol) 収率 75%

MS (ESI, m/z) 506 (M+H)⁺ 504 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.76 (2H, quint), 2.49 (2H, t), 2.63 (3H, s), 3.35 (2H, q), 5.32 (2H, s), 5.51 (1H, br t), 6.95-7.09 (5H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.24-7.33 (5H, m), 7.42 (1H, t), 7.67 (2H, d).

実施例 102 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2-エトキシ-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 100 mg (0.209 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、ナトリウムエトキシド 28.4 mg (0.418 mmol) を 0°C にて加え、室温に戻しながら 12 時間攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1～1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 22.2 mg (0.0500 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 444 (M+H)⁺ 442 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.45 (3H, t), 1.74 (2H, quint), 2.49 (2H, t), 2.54 (3H, s), 3.32 (2H, q), 4.48 (2H, q), 5.52 (1H, br t), 7.07-7.09 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.40-7.42 (1H, m), 7.69 (2H, d).

実施例 103 2-エチル-4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ビリミジンカルボキサミドの合成

1) 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ビリミジンカルボキサミドの合成

4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ビリミジンカルボキサミド 1.41 g (3.15 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、0°C にて mCPBA (m-クロロ過安息香酸) 1.09 g (6.30 mmol) を加え、同温度にて 12 時間撹拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 1 ml を同温度で加え、室温に戻しながら 30 分間撹拌した。ジクロロメタンにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 5:1~1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 911 mg (1.90 mmol) 収率 61%

MS (ESI, m/z) 476 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.80 (2H, quint), 2.51 (2H, t), 2.72 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.37 (2H, q), 6.52 (1H, t), 7.09-7.12 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.46 (1H, t), 7.78 (1H, d).

2) 2-エチル-4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ビリミジンカルボキサミドの合成

4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ビリミジンカルボキサミド 100 mg (

0.209 mmol) を THF 3 ml に溶解し、0℃にてエチルマグネシウムブロミド 0.314 ml (13% THF 溶液、1 mol/l) を同温度にて加え 1 時間攪拌した。10%塩酸を同温度にて加え 10 分間攪拌し、酢酸エチルにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10 : 1 ~ 1 : 1）で精製し表題化合物を得た。

収量 18.2 mg (0.0425 mmol) 収率 20%

MS (ESI, m/z) 428 (M+H)⁺ 426 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.38 (3H, t), 1.75 (2H, quint), 2.49 (2H, t), 2.59 (3H, s), 2.99 (2H, q), 3.34 (2H, q), 5.48 (1H, br t), 7.07-7.09 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.40-7.41 (1H, m), 7.69-7.70 (2H, m)

実施例 104 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(n-プロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 100 mg (0.209 mmol) を THF 3 ml に溶解し、0℃にて n-プロピルマグネシウムブロミド 0.349 ml (0.90 mol/l、THF 溶液) を同温度にて加え 1 時間攪拌した。10%塩酸を同温度にて加え 10 分間攪拌し、酢酸エチルにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10 : 1 ~ 1 : 1）で精製し表題化合物を得た。

収量 27.3 mg (0.0617 mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 442 (M+H)⁺ 440 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.75 (2H, quint), 1.87 (2H, sext), 2.49 (2H, t), 2.58 (3H, s), 2.94 (2H, t), 3.34 (2H, q), 5.49 (1H, br t), 7.07-7.10 (2H, m), 7.09-7.20 (1H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.41 (1H, t), 7.69 (2H, d).

実施例 105 2-ブチル-4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-メチルスルホニル-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 100 mg (0.209 mmol) を THF 3 ml に溶解し、0℃にてn-ブチルマグネシウムクロリド 0.349 ml (0.90 mmol/l、THF 溶液) を同温度にて加え 1 時間攪拌した。10%塩酸を同温度にて加え 10 分間攪拌し、酢酸エチルにて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 10:1~1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 15.6 mg (0.0342 mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 456 (M+H)⁺ 454 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 0.96 (3H, t), 1.43 (2H, sext), 1.70-1.86 (4H, m), 2.49 (2H, t), 2.58 (3H, s), 2.96 (2H, t), 3.33 (2H, q), 5.48 (1H, br t), 7.07-7.10 (2H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.41 (1H, t), 7.69 (2H, d).

実施例 106 4-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-2-(メチルスルフィニル)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 210 mg (0.5

2 mmol) と mCPBA (m-クロロ過安息香酸) 179 mg (1.04 mmol) より、実施例 103 1) の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 52 mg (0.12 mmol) 収率 23%

MS (ESI, m/z) 422 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.51 (2H, quint), 2.25-2.36 (8H, m), 2.74 (3H, s), 3.24 (2H, q), 3.31 (3H, s), 5.62 (1H, br t), 7.01-7.09 (4H, m), 7.15-7.29 (4H, m).

実施例 107 4-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(n-プロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミド 210 mg (0.518 mmol) と mCPBA 179 mg (1.04 mmol)、n-プロピルマグネシウムブロミド (0.90 mol/l, THF 溶液) 0.49 ml (0.439 mmol) より、実施例 103 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 49.6 mg (0.124 mmol) 収率 23%

MS (ESI, m/z) 402 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.99 (3H, t), 1.44 (2H, quint), 1.78-1.91 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.29 (2H, t), 2.61 (3H, s), 2.90-2.95 (2H, m), 2.17 (2H, q), 5.22 (1H, br t), 7.00-7.05 (4H, m), 7.14-7.29 (4H, m).

実施例 108 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-エチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成
1) 3-(3,5-ジクロロフェニル)-2-プロピオニル-アクリル酸 メチルエステルの合成

3-オキソ吉草酸 メチルエステル 1.00 g (7.68 mmol)、3,5

ージクロロベンズアルデヒド 1.34 g (7.68 mmol) を 2-プロパノール 20 ml に溶解し、ピペリジン 65.4 mg (0.768 mmol)、酢酸 46.1 mg (0.768 mmol) を加え室温にて 1 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加え 1 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 1.77 g (23.4 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 304 (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.10-1.18 (3H, m), 2.57 and 2.74 (total 2H, ratio 1:1, q, q, respectively), 3.84 (3H, d), 7.21-7.23 (1H, m), 7.28-7.29 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.46 and 7.55 (total 1H, ratio 1:1, s, s, respectively).

2) 4- (3, 5-ジクロロフェニル) -6-エチル-2- (メチルチオ) -1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 メチルエステルの合成

3- (3, 5-ジクロロフェニル) -2-プロピオニルアクリル酸 メチルエステル 1.00 g (3.48 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、メチルイソチオ尿素-硫酸塩 776 mg (2.79 mmol)、酢酸ナトリウム 428 mg (5.22 mmol) を室温にて加え室温にて 2 日間攪拌した。減圧下で DMF を留去、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をトルエンに溶解し、触媒量のシリカゲルを加え 100°C にて 1 日間攪拌した。シリカゲルを濾取し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1～2：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 475 mg (1.32 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 359 (M+H)⁺ 357 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.20 (3H, t), 2.41 (3H, s), 2.61-2.88 (2H, m), 3.66 (3H, s), 5.65 and 6.36 (total 1H, ratio 1:1, br s, br s, respectively), 7.17-7.21 (3H, m).

3) 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-エチル-2-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボン酸 メチルエステルの合成

4-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 メチルエステル 475 mg (1.32 mmol) をクロロホルム 30 ml に溶解し、二酸化マンガン 1.72 g (19.8 mmol) を加え、80℃で3時間攪拌した。不溶物を濾取し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1～1：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 369 mg (1.03 mmol) 収率 78%

MS (ESI, m/z) 357 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.32 (3H, t), 2.62 (3H, s), 2.83 (2H, q), 3.75 (3H, s), 7.44-7.46 (1H, m), 7.50-7.51 (2H, m).

4) 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-エチル-2-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボン酸の合成

4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-エチル-2-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボン酸 メチルエステル 274 mg (0.768 mmol) をTHF 5 ml、水 5 ml に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 38.7 mg (0.922 mmol) を加え、80℃で12時間攪拌した。水 10 ml を加え有機層を分取し、得られた水層に酢酸エチルを加えて希釈し、3規定塩酸 5 ml、飽和食塩水 5 ml にて洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 183 mg (0.533 mmol) 収率 70%

MS (ESI, m/z) 343 (M+H)⁺ 341 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.32 (3H, t), 2.61 (3H, s), 2.87 (2H, q), 7.42-7.44 (1H, m), 7.58-7.59 (2H, m).

5) 4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-エチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

4-(3,5-ジクロロフェニル)-6-エチル-2-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボン酸 183 mg (0.533 mmol) とフェニルプロピルアミン 86.5 mg (0.640 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (以下WSC塩酸塩とする。) 153 mg (0.800 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した。減圧下にて濃縮後、酢酸エチルを加えて希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 10:1~1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.283 mmol) 収率 53%

MS (ESI, m/z) 460 (M+H)⁺ 458 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.32 (3H, t), 1.72 (2H, quint), 2.47 (2H, t), 2.61 (3H, s), 2.82 (2H, q), 3.31 (2H, q), 5.44 (1H, br t), 7.06-7.08 (2H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.40-7.41 (1H, m), 7.68-7.69 (2H, m).

実施例 109 4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロ

ビル) アクリルアミド 200 mg (0.532 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 111 mg (0.398 mmol)、酢酸ナトリウム 87.0 mg (1.06 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 69.0 mg (0.155 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 446 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.53 (2H, quint), 2.41 (2H, t), 2.55 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.19 (2H, q), 5.56 (1H, br t), 7.05-7.08 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.25-7.31 (4H, m), 7.46 (1H, t).

実施例 110 4-(2,6-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル) アクリルアミド 170 mg (0.452 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 94.0 mg (0.338 mmol)、酢酸ナトリウム 74.2 mg (0.904 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 35.6 mg (0.081 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 446 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.51 (2H, quint), 2.37-2.43 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.21 (2H, q), 5.79 (1H, br t), 7.05-7.08 (2H, m), 7.16-7.37 (6H, m).

実施例 111 4-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2,4-ジメチルフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミド 453 mg (1.36 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 284 mg (1.02 mmol)、酢酸ナトリウム 22

3 mg (2.72 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 110 mg (0.273 mmol) 収率 19%

MS (ESI, m/z) 404 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.24 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.90 (2H, td), 5.24 (1H, br t), 5.60 (1H, dt), 6.22 (1H, d), 6.99-7.05 (2H, m), 7.16-7.34 (6H, m).

実施例 112 4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(n-プロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 200 mg (0.532 mmol)、n-プロピルカルバミジン-トリフルオロ酢酸塩 160 mg (0.797 mmol)、酢酸ナトリウム 87.3 mg (1.06 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 87.9 mg (0.199 mmol) 収率 37%

MS (ESI, m/z) 442 (M+H)⁺ 440 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 0.99 (3H, t), 1.55 (2H, quint), 1.84 (2H, sext), 2.42 (2H, t), 2.60 (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.21 (2H, q), 5.62 (1H, br t), 7.05-7.07 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.25-7.34 (4H, m), 7.46-7.47 (1H, m).

実施例 113 4-(2,5-ジメチルフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2,5-ジメチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 284 mg (0.847 mmol)、メチルイソチオ尿素-硫酸塩 189 mg (0.678 mmol)、酢酸ナトリウム 139 mg (1.69 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 94.8 mg (0.234 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 406 (M+H)⁺ 404 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.40 (2H, quint), 2.23-2.31 (8H, m), 2.56 (6H, d), 3.12 (2H, q), 5.18 (1H, br t), 7.00-7.07 (4H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m).

実施例 114 4-(2,5-ジメチルフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(n-プロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2,5-ジメチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 284 mg (0.847 mmol)、n-プロピルカルバミジン-トリフルオロ酢酸塩 254 mg (1.27 mmol)、酢酸ナトリウム 139 mg (1.69 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 155 mg (0.386 mmol) 収率 46%

MS (ESI, m/z) 402 (M+H)⁺ 400 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 0.99 (3H, t), 1.42 (2H, quint), 1.85 (2H, sext), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.29 (1H, t), 2.61 (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.14 (2H, q), 5.21 (1H, br t), 7.01-7.06 (4H, m), 7.12-7.28 (4H, m).

実施例 115 4-(4-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 210 mg (0.614 mmol) とメチルイソチオ尿素-硫酸塩 128 mg (0.460 mmol)、酢酸ナトリウム 101 mg (1.23 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 121 mg (0.294 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 412 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.69 (2H, quint), 2.45 (2H, t), 2.54 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.28 (2H, q), 5.41 (1H, br t), 7.04-7.06 (2H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.75-7.80 (2H, m).

実施例 116 4-(4-クロロフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-n-プロピル-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 210 mg (0.614 mmol) と n-プロピルアミジンートリフルオロ酢酸塩 184 mg (0.921 mmol)、酢酸ナトリウム 101 mg (1.23 mmol) より実施例 1 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 20.3 mg (0.0498 mmol) 収率 8.0%

MS (ESI, m/z) 408 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.69 (2H, quint), 1.87 (2H, sext), 2.45 (2H, t), 2.58 (3H, s), 2.91-2.96 (2H, m), 3.30 (2H, q), 5.41 (1H, br t), 7.04-7.07 (2H, m), 7.18-7.20 (1H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.74-7.78 (2H, m).

実施例 117 4-(2,6-ジメチルフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-N-(3-フェニルプロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2,6-ジメチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 267 mg (0.794 mmol)、メチルイソチオ尿素一硫酸塩 177 mg (0.635 mmol)、酢酸ナトリウム 130 mg (1.59 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 42.4 mg (0.105 mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 406 (M+H)⁺ 404 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.38 (2H, quint), 2.10 (6H, s), 2.32 (2H, t), 2.56 (3H

, s), 2.59 (3H, s), 3.11 (2H, q), 5.16 (1H, br t), 7.05 (4H, t), 7.13-7.29 (4H, m).

実施例 118 4-(2,6-ジメチルフェニル)-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)-2-(n-プロピル)-5-ピリミジンカルボキサミドの合成

2-アセチル-3-(2,6-ジメチルフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)アクリルアミド 267 mg (0.794 mmol)、n-プロピルカルバミジンートリフルオロ酢酸塩 238 mg (1.19 mmol)、酢酸ナトリウム 130 mg (1.59 mmol) から実施例 61 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 24.7 mg (0.0615 mmol) 収率 7.8%

MS (ESI, m/z) 402 (M+H)⁺ 400 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 0.95-1.05 (3H, m), 1.36-1.56 (2H, m), 1.79-1.96 (2H, m), 2.07 (6H, s), 2.30-2.39 (5H, m), 2.63 (3H, s), 2.91-3.00 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 5.22 (1H, br), 7.03-7.29 (8H, m).

実施例 119 4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピル)カルバモイル-2,6-ジメチルカルボン酸の合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 3.53 g (22.9 mmol)、アセト酢酸 ベンジルエステル 4.40 g (22.9 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 2.60 ml (23.0 mmol) を 2-プロパノール 100 ml 中、80°C で 3 日間加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去し 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-ベンジルエステルを

得た。これに酢酸エチル 100 ml、10%パラジウム炭素を加え、常圧水素雰囲気下室温で7日間攪拌した。反応液を濾過、濾液を減圧下留去した。残渣をクロロホルムで洗浄し表題化合物を得た。

収量 4.82 g (13.4 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 359 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.79-2.86 (2H, m), 4.15 (2H, t), 4.87 (1H, s), 7.10-7.28 (5H, m), 8.90 (1H, s).

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチルエステル) 219 mg (0.610 mmol)、WSC塩酸塩 138 mg (0.720 mmol)、3,3-ジフェニルプロピルアミン 201 mg (0.950 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 20.0 mg (0.160 mmol) をジクロロメタン 10 ml 中室温で1晩攪拌した。2規定塩酸を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 1:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 280 mg (0.510 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 554 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.05-2.23 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.64 (2H, t), 3.06-3.22 (2H, m), 3.72 (1H, t), 4.20-4.35 (2H, m), 4.73 (1H, s), 5.31 (1H, t), 5.58 (1H, s), 7.09-7.30 (14H, m).

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 275 mg (0.500 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、室温で 7.5 時間撹拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、水を加え析出物を濾過した。水ついでヘキサン：酢酸エチル 3：1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 158 mg (0.320 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 499 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.01 (3H, s), 2.03-2.17 (2H, s), 2.23 (3H, s), 2.82-3.03 (2H, m), 3.84 (1H, t), 4.82 (1H, s), 7.08-7.31 (14H, m), 7.56 (1H, t), 8.26 (1H, s).

4) 4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピル)カルバモイル-2,6-ジメチルカルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 57.3 mg (0.110 mmol) にアセトン 2 ml を加え、水 1 ml に懸濁させた硝酸セリウムアンモニウム 178 mg (0.320 mmol) を加えて室温で 2.5 時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮表題化合物を得た。

収量 50.2 mg (0.100 mmol) 収率 88%

MS (ESI, m/z) 497 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.77 (2H, q), 2.47 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.86 (2H, q), 3.74 (1H, t), 7.13-7.42 (14H, m), 8.34 (1H, br d).

実施例 120 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3,5

ージカルボン酸 モノ (3, 3-ジフェニルプロピル) エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3, 3-ジフェニルプロパン-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 3, 3-ジフェニルプロピルエステル 747 mg (2.52 mmol)、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 389 mg (2.52 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.285 ml (2.52 mmol) を 2-プロパノール 20 ml 中、80℃で2晩加熱撹拌した。減圧下で2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 814 mg (1.47 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 553 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 2.28-2.42 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.64 (2H, t), 3.91 (1H, t), 3.95-4.02 (2H, m), 4.22-4.39 (2H, m), 5.00 (1H, s), 5.73 (1H, s), 7.08-7.30 (14H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3, 3-ジフェニルプロピル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3, 3-ジフェニルプロピル) エステル 808 mg (1.46 mmol) をメタノール 15 ml に溶解し1規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、室温で2時間撹拌した。2規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、水を加え固体を濾過した。水ついでヘキサン:酢酸エチル 3:1で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 398mg (0.790mmol) 収率 54%

MS (ESI, m/z) 500 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.24-2.34 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.81 (2H, t), 3.87 (1H, t), 4.95 (1H, s), 7.09-7.33 (14H, m), 8.85 (1H, s)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロピル)エステル 50.7mg (0.100mmol) にアセトン2mlを加え、水1mlに懸濁させた硝酸セリウムアンモニウム130mg (0.240mmol)を加えて室温で10分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮表題化合物を得た。

収量 398mg (0.790mmol) 収率 54%

MS (ESI, m/z) 498 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.01 (2H, q), 2.48 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.78-3.88 (1H, t), 7.14-7.50 (14H, m).

実施例121 6-(2-アミノエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-メチルピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(2-クロロエトキシ)アセト酢酸 ベンジルエステルの合成

アセト酢酸 ベンジルエステル4.00g (21.0mmol)をエーテル40mlに溶解し、臭素1.1ml (21.0mmol)を0℃で滴下した。0℃で30分、室温で5時間攪拌後、氷約4gと炭酸ナトリウムをpHが7以上になるまで加えた。エーテル抽出した有機層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮・真空乾燥し、4-プロモアセト酢酸 ベンジルエステ

ルを得た。水素化ナトリウム (60%油性) 1.68 g (24.0 mmol) を THF 20 ml に懸濁し、 -40°C で2-クロロエタノール 11.7 g (21.0 mmol) を加えた。続いて、得られた4-ブロモアセト酢酸 ベンジルエステルを -40°C で滴下した後、ゆっくり昇温し、室温で16時間撹拌した。1規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出後、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 7:3) で精製し表題化合物を得た。

収量 3.75 g (14.0 mmol) 収率 67%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.59 (2H, t), 3.59 (2H, s), 3.72 (2H, t), 4.18 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.35-7.38 (5H, m).

2) 2-(2-クロロエトキシ) メチル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-ベンジルエステル 5-(2-シアノエチル) エステルの合成

4-(2-クロロエトキシ) アセト酢酸 ベンジルエステル 500 mg (1.90 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 260 mg (1.90 mmol)、酢酸、ピペリジンを2-プロパノール 3 ml 中、室温で24時間加熱撹拌した。これに3-アミノクロトン酸 2-シアノエチルエステル 280 mg (1.90 mmol) を加えて 50°C で48時間加熱撹拌した。減圧下で2-プロパノールを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 340 mg (0.640 mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 531 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.39 (3H, s), 2.59 (2H, t), 3.73 (2H, t), 3.79 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.75 (1H, d), 4.82 (1H, d), 4.98 (1H, s), 5.00 (1H, d), 5.13 (1H, d), 7.11-7.30 (10H, m).

3) 2-(2-クロロエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステルの合成

2-(2-クロロエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-ベンジルエステル

5-(2-シアノエチル)エステル 340 mg (0.640 mmol) に酢酸エチル 5 ml、10%パラジウム炭素を加え、常圧水素雰囲気下室温で8時間攪拌した。反応液を濾過、濾液を減圧下留去して表題化合物を得た。

収量 250 mg (0.560 mmol) 収率 87%

MS (ESI, m/z) 437 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 2.41 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.74 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.25 (2H, m), 4.75 (1H, d), 4.81 (1H, d), 4.95 (1H, s), 7.13-7.26 (4H, m), 7.47 (1H, s).

4) 6-(2-クロロエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (2-シアノエチル)エステルの合成

2-(2-クロロエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 250 mg (0.560 mmol)、WSC塩酸塩 110 mg (0.570 mmol)、3,3-ジフェニルプロピルアミン 120 mg (0.570 mmol) をジクロロメタン 4 ml 中、室温で15時間攪拌した。ジクロロメタンを減圧留去後、0.1規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 1:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 280 mg (0.450 mmol) 収率 80%

MS (ESI, m/z) 632 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.14 (2H, s), 2.67 (2H, t), 3.10 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.73 (1H, s), 4.82 (2H, s), 5.56 (1H, t), 7.11-7.26 (15H, m).

5) 6-(2-アジドエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (2-シアノエチル) エステルの合成

6-(2-クロロエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (2-シアノエチル) エステル 270 mg (0.430 mmol) を 2-プロパノール 3 ml に溶解し、ヨウ化ナトリウム 600 mg (0.400 mmol) を加え、60℃で20時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、ジクロロメタンを加え析出したヨウ化ナトリウムを濾別した。濾液を減圧下濃縮してDMF 2 ml 中、アジ化ナトリウム 33.0 mg (0.490 mmol) と 50℃で6時間攪拌した。酢酸エチルを加えて水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 250 mg (0.390 mmol) 収率 90%

MS (ESI, m/z) 639 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.15 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.69 (2H, t), 3.10 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.66 (1H, t), 3.75 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.73 (1H, s), 4.83 (2H, s), 5.55 (1H, t), 7.09-7.32 (15H, m).

6) 6-(2-アジドエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

6-(2-アジドエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-5-(3

、3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (2-シアノエチル) エステル 250 mg (0.390 mmol) をメタノール 2 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.70 ml を加え、室温で 8 時間攪拌した。1 規定塩酸と水を加え析出物を濾過した後、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 190 mg (0.320 mmol) 収率 84%

MS (ESI, m/z) 584 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 2.15 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.66 (1H, t), 3.76 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.87 (2H, s), 5.49 (1H, t), 7.08-7.33 (15H, m).

7) 6-(2-アミノエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-メチルピリジン-3-カルボン酸の合成

6-(2-アジドエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 0.100 g (0.170 mmol) に酢酸エチル 3 ml、10%パラジウム炭素を加え、常圧水素雰囲気下室温で 40 時間攪拌した。反応液を濾過、濾液を減圧下留去した。溶媒を留去して得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより 6-(2-アミノエトキシ)メチル-4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の副生成物として表題化合物を得た。

収量 9.10 mg (0.0160 mmol) 収率 10%

MS (ESI, m/z) 556 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.80 (2H, q), 2.63 (3H, s), 3.00 (2H, t), 3.07 (2H, t), 3.65-3.72 (3H, t), 4.66 (2H, s), 7.10-7.30 (14H, m).

実施例 122 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

アセト酢酸 3,3-ジフェニルプロピルエステル 747 mg (2.52 mmol)、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチルエステル 389 mg (2.52 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.285 ml (2.52 mmol) を 2-プロパノール 20 ml 中、80°C で 2 晩加熱撹拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 814 mg (1.47 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 553 (M-H^-)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.28-2.42 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.64 (2H, t), 3.91 (1H, t), 3.95-4.02 (2H, m), 4.22-4.39 (2H, m), 5.00 (1H, s), 5.73 (1H, s), 7.08-7.30 (14H, m).

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニルプロピル)エステル 808 mg (1.46 mmol) をメタノー

ル 15 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、水を加え固体を濾過した。水ついでヘキサン：酢酸エチル 3 : 1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 398 mg (0.790 mmol) 収率 54%

MS (ESI, m/z) 500 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.24-2.34 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.81 (2H, t), 3.87 (1H, t), 4.95 (1H, s), 7.09-7.33 (14H, m), 8.85 (1H, s).

3) 4-[4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロボキシカルボニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロピル)エステル 258 mg (0.510 mmol)、1-t-ブトキシカルボニルピペラジン 143 mg (0.770 mmol)、WSC 塩酸塩 117 mg (0.610 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 18. mg (0.140 mol) をジクロロメタン 15 ml 中室温で 1 晩攪拌した。水、1 規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 1 : 2) で精製し表題化合物を得た。

。

収量 259 mg (0.390 mol) 収率 77%

MS (ESI, m/z) 668 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.40-1.48 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.73 (3H, s), 2.10-2.22 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.85-3.15 (4H, m), 3.62-3.92 (5H, m), 4.96 (1H, s), 5.24 (1H, s), 6.92 (2H, d), 7.08-7.29 (12H, m).

4) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

4-(4-(3-クロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロポキシカルボニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸-*t*-ブチルエステル 233 mg (0.350 mol) をジクロロメタン 10 ml に溶解しトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温で 2 時間半攪拌した。減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 198 mg (0.350 mol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 568 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.90-2.04 (2H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 2.41-2.65 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.73-2.88 (2H, m), 2.98-3.08 (1H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.71 (1H, t), 3.82-4.05 (2H, m), 7.06-7.29 (14H, m).

実施例 123 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-3-(3-フェニルプロピル)-5-(ピペラジン-1-カルボニル)ニコチンアミドの合成

1) 4-[4-(3-クロロフェニル)-5-(2-シアノエトキシカルボニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルの合成

1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン 1.48 g (7.97 mmol) とジケテン 0.74 ml (9.59 mmol) およびトリエチルアミン 0.22 ml (1.58 mmol) をトルエン 50 ml 中 80°C で 5 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。これをベンゼン 50 ml に溶解し、3-クロロ

ベンズアルデヒド 0.94 ml (8.30 mmol)、ピペリジン 0.08 ml (0.810 mmol) と触媒量の p-トルエンスルホン酸を加え、120°C で水を除去しながら 7 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、1 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1）で精製した。これを 2-プロパノール 50 ml に溶解し、3-アミノクロトン酸（2-シアノエチル）エステル 929 mg (6.03 mmol) を加え、80°C で 4 晩攪拌、さらに 120°C で溶媒を除去して 4 時間攪拌した。反応物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール 100：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.67 g (3.15 mmol) 収率 40%

MS (ESI, m/z) 527 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.43 (9H, s), 1.76 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.42-2.48 (2H, m), 2.60-4.20 (10H, m), 4.87 (1H, s), 5.45 (1H, s), 7.10-7.27 (4H, m).

2) 4-[5-カルボキシ-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

メタノール 30 ml 中、4-[4-(3-クロロフェニル)-5-(2-シアノエトキシカルボニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.67 g (3.15 mmol) に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 6.30 ml (6.30 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。1 規定塩酸 6.30 ml (6.30 mmol) を加え、減圧下濃縮後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた固体を濾過、ヘキサン：酢

酸エチル 3 : 1で洗浄後、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 1.13 g (2.37 mmol) 収率 75%

MS (ESI, m/z) 474 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.37 (9H, s), 1.68 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.80-3.40 (8H, m), 4.64 (1H, s), 7.02-7.05 (2H, m), 7.19-7.32 (2H, m), 8.28 (1H, s).

3) 4-[4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニルプロピルカルバモイル)ピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

4-[5-カルボキシ-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.13 g (2.37 mmol)、3-フェニルプロピルアミン 0.51 ml (3.59 mmol)、WSC塩酸塩 548 mg (2.86 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン 21 mg (0.17 mmol)をジクロロメタン 10 ml中室温で1晩攪拌した。水 25 ml、1規定塩酸 25 mlを加え、ジクロロメタンで抽出、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール 300 : 1）で精製し表題化合物を得た。

収量 619 mg (1.05 mmol) 収率 44%

MS (ESI, m/z) 589 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.35-1.54 (2H, m), 1.41 (9H, s), 2.20-2.39 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.70-3.57 (10H, m), 5.43 (1H, t), 7.01-7.47 (9H, m).

4) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-3-(3-フェニルプロピル)-5-(ピペラジン-1-カルボニル)ニコチンアミドの合成

4-[4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニルプロピルカルバモイル)ピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 619 mg (1.05 mmol) をジクロロメタン 30 ml に溶解しトリフルオロ酢酸 15 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にヘキサンを加えて固体を析出させ、固体を濾過、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 377 mg (0.770 mmol) 収率 73%

MS (ESI, m/z) 489 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.37-1.56 (2H, m), 2.21-2.59 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.72-2.78 (2H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 3.24-3.35 (1H, m), 3.44-3.47 (2H, m), 5.60 (1H, t), 7.02-7.46 (9H, m).

実施例 124 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

1) 4-[2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2-プロペノイル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

1-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン 2.00 g (10.7 mmol) とジケテン 0.99 ml (12.8 mmol) およびトリエチルアミン 2.2 ml (16.1 mmol) をトルエン 50 ml 中 80°C で 2 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。これをベンゼン 60 ml に溶解し、3,5-ジクロロベンズアルデヒド 1.97 g (11.3 mmol) とピペラジン 0.11 ml (1.13 mmol) を加え、120°C で水を除去しながら 7 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有

機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.52 g (3.56 mmol) 収率 33%

MS (ESI, m/z)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.44 (9H, s), 2.43 (3H, s), 2.75-2.88 (1H, m), 3.07-3.18 (2H, m), 3.25-3.47 (2H, m), 3.55-3.71 (2H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.39-7.40 (3H, m).

2) 4-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロポキシカルボニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

アセト酢酸 3,3-ジフェニルプロピルエステル 355 mg (1.20 mmol) と酢酸アンモニウム 277 mg (3.59 mmol) を2-プロパノール 15 ml 中、55°Cで一晩攪拌した。減圧下で2-プロパノールを留去後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。これを2-プロパノール 15 ml に溶解し、4-[2-アセチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2-プロペノイル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 513 mg (1.20 mmol) を加え70°Cで一晩攪拌した。減圧下で2-プロパノールを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 100：1～50：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 419 mg (0.595 mmol) 収率 49%

MS (ESI, m/z) 702 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.44 (9H, s), 1.73 (3H, s), 2.13-2.20 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.70-3.92 (11H, m), 4.96 (1H, br s), 5.54 (1H, br s), 6.96 (2H, d), 7.09-7.28 (11H, m).

3) 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(1-ピペラジニルカルボニル)ニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

4-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロポキシカルボニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 419 mg (0.595 mmol) をジクロロメタン 15 ml に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 7 ml を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。減圧下で濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製し、表題化合物を得た。

収量 224 mg (0.372 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 602 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.02-2.10 (3H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 2.49-2.55 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.63-2.69 (1H, m), 2.78-2.91 (2H, m), 3.03-3.10 (1H, m), 3.52 (2H, t), 3.73 (1H, t), 3.90-4.08 (2H, m), 7.10-7.30 (14H, m).

実施例 125 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

ジクロロメタン 100 ml 中、4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロパン-1-イル)エステル 3.42 g (6.80 mmol) に氷浴下 WSC 塩酸塩 1.564 g (8.16 mmol)、N-メチルピペラジン 0.905 ml (8.16 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液にトリフルオロ酢酸 30 ml を加え、室温で 1 晩攪拌した。減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール 50：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 2.67 g (4.58 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 582 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.72-2.08 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.12-2.38 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.76-3.14 (2H, m), 3.40-3.64 (2H, m), 3.71 (1H, t), 3.83-4.05 (2H, m), 7.05-7.30 (14H, m).

実施例 126 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル]ニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステル

ジクロロメタン 8 ml 中、4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロピル)エステル 252 mg (0.510 mmol) に氷浴下 WSC 塩酸塩 118 mg (0.620 mmol)、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン 80 mg (0.610 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン 8 ml に溶解、氷浴下でトリフルオロ酢酸 4 ml を加え、室温で 9 時間攪拌した。減圧下濃縮後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール 1000：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 206 g (0.340 mmol) 収率 66%

MS (ESI, m/z) 612 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.82-2.13 (4H, m), 2.24-2.50 (5H, m), 2.55 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.81-3.15 (2H, m), 3.46-3.60 (4H, m), 3.71 (1H, t), 3.84-4.

04 (2H, m), 7.05-7.30 (14H, m).

実施例 127 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(ピロリジン-1-カルボニル)ニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロピル)エステル 100mg (0.200 mmol)、ピロリジン 21.3mg (0.300 mmol)、WSC塩酸塩 46.0mg (0.240 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 3.00mg (0.0250 mmol) をジクロロメタン 1.5ml 中室温で一晩攪拌したのち、WSC塩酸塩 3.7mg (0.160 mmol) と DMF 1ml を加えて更に 60℃で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、水で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 1:3)で精製し表題化合物を得た。

収量 21.6mg (0.0391 mmol) 収率 20%

MS (ESI, m/z) 553 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45-1.84 (4H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.74-7.82 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.10-3.19 (1H, m), 3.45-3.54 (1H, m), 3.71 (1H, t), 3.84-4.02 (2H, m), 7.06-7.12 (4H, m), 7.13-7.20 (3H, m), 7.22-7.29 (7H, m).

実施例 128 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロピル)エステル 100mg (0.200 mmol)、ピペリジン 25.5mg (0.300 mmol)、WSC塩酸塩 76

7 mg (0.400 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 3.00 mg より、実施例 127 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 50.8 mg (0.0896 mmol) 収率 45%

MS (ESI, m/z) 567 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.90-1.54 (1H, br s), 1.54-1.39 (2H, m), 1.39-1.57 (3H, m), 1.86-2.08 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.76-2.83 (1H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 3.71 (1H, t), 3.83-4.00 (2H, m), 7.06-7.12 (4H, m), 7.13-7.29 (10H, m).

実施例 129 5-(アゼパン-1-カルボニル)-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチルニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロピル)エステル 100 mg (0.200 mmol)、ヘキサメチレンイミン 29.8 mg (0.300 mmol)、WSC 塩酸塩 76.7 mg (0.400 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 3.00 mg より、実施例 127 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 51.7 mg (0.0890 mmol) 収率 45%

MS (ESI, m/z) 581 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.88-1.05 (1H, m), 1.24-1.50 (6H, m), 1.60-1.73 (1H, m), 1.89-2.05 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.73-2.81 (1H, m), 3.04 (1H, dt), 3.35-3.43 (2H, m), 3.70 (1H, t), 3.82-4.00 (2H, m), 7.06-7.12 (4H, m), 7.14-7.20 (3H, m), 7.21-7.29 (7H, m).

実施例 130 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチルニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

ジクロロメタン 40 ml 中、4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチルピ

リジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3, 3-ジフェニルプロピル) エステル 952 mg (1.90 mmol) に氷浴下WSC塩酸塩 447 mg (2.33 mmol)、N-メチルピペラジン 0.254 ml (2.29 mmol) を加え室温で2晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1) で精製し副生成物として表題化合物を得た。

収量 37.0 mg (0.0800 mmol) 収率 4.3%

MS (ESI, m/z) 456 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.06-2.16 (2H, q), 2.59 (6H, s), 3.77 (1H, t), 4.02 (2H, t), 6.99 (1H, s), 7.08-7.33 (13H, m), 7.38 (1H, m).

実施例 131 4-(2, 4-ジメチルフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-カルボニル) ニコチン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) エステルの合成

1) 4-[2-アセチル-3-(2, 4-ジメチルフェニル)-2-プロパノイル]-1-ピペラジincarボン酸 t-ブチルエステルの合成

1-(t-ブトキシカルボニル) ピペラジン 506 mg (2.71 mmol)、ジケテン 273 mg (3.23 mmol) とトリエチルアミン 0.562 ml (4.07 mmol) をトルエン 10 ml 中、80°C で2時間加熱攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し、2, 4-ジメチルベンズアルデヒド 364 mg (2.71 mmol) を2-プロパノール 20 ml に溶解し、ピペリジン 16.3 mg (0.271 mmol)、酢酸 22.3 mg (0.271 mmol) を加え室温にて2日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加え1規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネ

シウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 648 mg (2.40 mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 387 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.42 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.52-2.65 (1H, m), 2.95-3.33 (4H, m), 3.42-3.78 (3H, m), 6.98 (1H, d), 7.04 (1H, s), 7.40 (1H, d) 7.78 (1H, s).

2) 4-[4-(2,4-ジメチルフェニル)-5-(3,3-ジフェニルプロポキシカルボニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸-*t*-ブチルエステルの合成

4-[2-アセチル-3-(2,4-ジメチルフェニル)-2-プロペノイル]-1-ピペラジincarボン酸 *t*-ブチルエステル 648 mg (1.67 mmol) と 3-アミノクロトン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) エステル 493 mg (1.67 mmol) を 2-プロパノール 5 ml 中、80°C で 2 晩加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 5：1～1：9）で精製し表題化合物を得た。

収量 274 mg (0.413 mmol) 収率 25%

MS (ESI, m/z) 664 (M+H)⁺ 662 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.42 (9H, s), 1.69 (3H, s), 2.06-2.19 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.65-2.98 (4H, m), 3.10-3.21 (1H, m), 3.62 (2H, br t), 3.73-3.89 (2H, m) 5.13 (1H, br s), 6.83 (1H, s), 6.89-6.97 (2H, m), 7.08-7.27 (10H, m).

3) 4-(2,4-ジメチルフェニル)-2,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) エステルの合成

4-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)-5-(3, 3-ジフェニルプロポキシカルボニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル] ピペラジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル 274 mg (0.413 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解しトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 100:1~10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 160 mg (0.285 mmol) 収率 69%

MS (ESI, m/z) 562 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.85-1.97 (2H, m), 2.13-2.19 (6H, m), 2.52-2.58 (7H, m), 2.68-2.78 (2H, m), 3.01-3.27 (3H, m), 3.55-4.02 (5H, m), 6.81-6.96 (2H, m), 7.06-7.28 (11H, m).

実施例 132 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(モルホリン-4-カルボニル) ニコチン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチルピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3, 3-ジフェニルプロピル) エステル 50.0 mg (0.100 mmol) と塩化チオニル 5 ml を DMF 中室温で 1 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をジクロロメタン 3 ml に溶解し、モルホリン 1 ml を加え室温で 6 時間攪拌した。減圧下濃縮後残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 20:1~1:4) で精製し表題化合物を得た。

収量 43.9 mg (0.0771 mmol) 収率 77%

MS (ESI, m/z) 569 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.92-2.08 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.77-2.98 (2H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.38-3.46 (1H, m), 3.49-3.54 (1H, m), 3.57-3.74 (3H, m), 3.85-4.04 (2H, m), 7.06-7.12 (4H, m), 7.14-7.20 (3H, m), 7.24-7.29 (7H, m).

実施例 133 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2-[[2-(ピリジン-3-イル)エトキシ]メチル]ニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

ジクロロメタン 10 ml 中、4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-[[2-(3-ピリジン)エトキシ]メチル]-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(3,3-ジフェニルプロピル)エステル 307 mg (0.490 mmol) に氷浴下 WSC 塩酸塩 114 mg (0.590 mmol)、N-メチルピペラジン 0.066 ml (0.590 mmol) を加え室温で 1 晩撹拌した。反応液にトリフルオロ酢酸 10 ml を加え、室温で 1 晩撹拌した。減圧下濃縮後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 1:9~0:100)で精製し表題化合物を得た。

収量 206 mg (0.340 mmol) 収率 66%

MS (ESI, m/z) 703 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.58-2.06 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.10-2.38 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.73 (2H, t), 2.82-3.14 (2H, m), 3.42-3.64 (2H, m), 3.60 (2H, t), 3.71 (1H, t), 3.76-4.03 (2H, m), 4.60 (1H, d), 4.87 (1H, d), 7.05-7.29 (15H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 8.37-8.42 (2H, m).

実施例 134 4-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニル

プロピル) - 2, 6 - ジメチル - 5 - (1 - ピペラジニルカルボニル) ニコチン
アミドの合成

1) 4 - [5 - (2 - シアノエトキシカルボニル) - 4 - (3, 5 - ジクロロフェ
ニル) - 2, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニル] ピペ
ラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルの合成

4 - [2 - アセチル - 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2 - プロペノイル
] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 1. 66 g (3. 88 mm
ol) と 3 - アミノクロトン酸 2 - シアノエチルエステル 598 mg (3. 8
8 mmol) を 2 - プロパノール 30 ml 中 80°C で一晩攪拌した後、120°C
で 2 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄
後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロ
マトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール 100 : 1 ~ 30 : 1) で精
製し、表題化合物を得た。

収量 1. 31 g (2. 32 mmol) 収率 60%

MS (ESI, m/z) 561 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.44 (9H, s), 1.78 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.50 (2H, br
t), 2.75-3.82 (6H, m), 4.08-4.15 (4H, m), 4.86 (1H, br s), 5.41 (1H, br
s), 7.10 (2H, d), 7.20 (1H, t).

2) 4 - [5 - カルボキシ - 4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 6 - ジメ
チル - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン
酸 t - ブチルエステルの合成

4 - [5 - (2 - シアノエトキシカルボニル) - 4 - (3, 5 - ジクロロフェ
ニル) - 2, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニル] ピペラ
ジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 1. 31 g (2. 32 mmol) と
1 規定水酸化ナトリウム水溶液 4. 64 ml (4. 64 mmol) より、実施例

1 2 3 2) の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 1.10 g (2.16 mmol) 収率 93%

MS (ESI, m/z) 508 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.36 (9H, s), 1.68 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.99-3.56 (8H, m), 4.78 (1H, s), 7.16 (2H, d), 7.27-7.28 (1H, m), 7.64 (1H, br s)

3) 4-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)ピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

4-[5-カルボキシ-4-(3,5-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 300 mg (0.588 mmol)、3,3-ジフェニルプロピルアミン 0.12 ml (0.882 mmol)、WSC塩酸塩 248 mg (1.29 mmol) をジクロロメタン 15 ml と DMF 1 ml 中室温で一晩攪拌した。減圧下でジクロロメタンを留去したのち酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1規定塩酸で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をアセトン 8 ml に溶解し、水 8 ml に懸濁させた硝酸二アンモニウムセリウム (IV) 811 mg (1.48 mmol) を滴下し室温で1時間攪拌した。減圧下アセトンで留去したのち酢酸エチルを加え、水で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 100:1~80:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 369 mg (0.526 mmol) 収率 90%

MS (ESI, m/z) 699 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.42 (9H, s), 1.82-1.96 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.57 (3

H, s), 2.66-3.01 (5H, m), 3.20-3.54 (6H, m), 5.35 (1H, br t), 7.08-7.11 (4H, m), 7.15-7.30 (7H, m), 7.36 (2H, br s).

4) 4-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-2,6-ジメチル-5-(1-ピペラジニルカルボニル)ニコチンアミドの合成

4-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)ピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 362 mg (0.516 mmol) とトリフルオロ酢酸 5 ml より、実施例 124 3) の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 244 mg (0.406 mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 601 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.65-1.97 (2H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.42-2.64 (9H, m), 2.75-2.93 (3H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 3.48-3.54 (3H, m), 3.89 (1H, br t), 7.08-7.11 (4H, m), 7.14-7.20 (3H, m), 7.24-7.30 (4H, m), 7.33-7.39 (2H, br s).

実施例 135 4-(2,4-ジメチルフェニル)-2,6-ジメチル-5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) エステルの合成

4-(2,4-ジメチルフェニル)-2,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) エステル 169 mg (0.301 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 62.4 mg (0.452 mmol) を加えて 30 分間攪拌し、氷冷下にてヨウ化メチル 51.3 mg (0.361 mmol) を加え同温度にて 1 時間攪拌した。水を入れて 10 分間攪拌し、減圧下で DMF を留去、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残

渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 50：1～10：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 9.50mg (0.0165mmol) 収率 5.5%

MS (ESI, m/z) 433 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.86-1.99 (2H, m), 2.15-2.24 (12H, m), 2.53-2.59 (6H, m), 3.03-3.22 (3H, m), 3.66-4.02 (5H, m), 6.80-6.98 (2H, m), 7.03-7.28 (11H, m).

実施例136 4-（2,5-ジメチルフェニル）-2,6-ジメチル-5-（ピペラジン-1-カルボニル）ニコチン酸（3,3-ジフェニルプロピル）エステルの合成

4-〔2-アセチル-3-（2,5-ジメチルフェニル）-2-プロペノイル〕-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル 826mg (2.14mmol) と 3-アミノクロトン酸（3,3-ジフェニルプロピル）エステル 632mg (2.14mmol) を用いて実施例131の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 329mg (0.586mmol) 収率 27% (2 steps)

MS (ESI, m/z) 562 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.78-1.94 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.57-2.71 (8H, m), 2.97-3.13 (2H, m), 3.29-3.49 (2H, m), 3.58-3.73 (2H, m), 3.76-3.97 (3H, m), 6.68 (1H, s), 7.03-7.29 (13H, m).

実施例137 4-（4-クロロフェニル）-2,6-ジメチル-5-（ピペラジン-1-カルボニル）ニコチン酸（3,3-ジフェニルプロピル）エステルの合成

4-〔2-アセチル-3-（4-クロロフェニル）-2-プロペノイル〕-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル 774mg (1.97mmol)

1) と 3-アミノクロトン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) エステル 582 mg (1.97 mmol) を用いて実施例 131 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 337 mg (0.593 mmol) 収率 30% (2 steps)

MS (ESI, m/z) 568 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.87-2.08 (3H, m), 2.24-2.32 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.76-2.84 (1H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 3.62-3.78 (3H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 7.05-7.30 (14H, m).

実施例 138 4-(2, 5-ジメチルフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) エステルの合成

4-(2, 5-ジメチルフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) エステル 236 mg (0.420 mmol)、ヨウ化メチル 59.6 mg (0.420 mmol)、炭酸カリウム 69.7 mg (0.504 mmol) より実施例 135 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 126 mg (0.219 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 576 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.81-2.08 (3H, m), 2.12-2.29 (11H, m), 2.52-2.60 (7H, m), 3.04-3.23 (2H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 3.52-3.61 (1H, m), 3.73 (1H, t), 3.80-3.94 (2H, m), 6.73 (1H, s), 6.96-7.28 (12H, m).

実施例 139 4-(2-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸 (3, 3-ジフェニルプロピル) エステルの合成

4-[2-アセチル-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペノイル]-

1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル 731 mg (1.86 mmol) と 3-アミノクロトン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) エステル 550 mg (1.86 mmol) を用いて実施例 131 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 35.6 mg (0.0627 mmol) 収率 3.4% (2 steps)

MS (ESI, m/z) 568 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.67-2.06 (2H, m), 2.28-2.44 (2H, m), 2.53-2.66 (7H, m), 2.71-2.80 (1H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.34-3.52 (2H, m), 3.76-3.98 (3H, m), 7.09-7.30 (14H, m).

実施例 140 4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) エステルの合成

4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(ピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) エステル 131 mg (0.231 mmol)、ヨウ化メチル 32.7 mg (0.231 mmol)、炭酸カリウム 38.3 mg (0.277 mmol) より実施例 135 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 81.2 mg (0.139 mmol) 収率 60%

MS (ESI, m/z) 582 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.70-1.76 (2H, m), 1.85-2.13 (3H, m), 2.15 (3H, s), 2.24-2.31 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.71-2.78 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 3.05-3.68 (1H, m), 3.74 (1H, t), 3.83-3.99 (2H, m), 7.05-7.12 (4H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.24-7.29 (8H, m).

実施例 141 4-(3-クロロフェニル)-5-[(3,3-ジフェニルプロ

ボキシ) カルボニル] - 2 - メチル - 6 - [[2 - (ピリジン - 3 - イル) エトキシ] メチル] ニコチン酸の合成

4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - [2 - (3 - ピリジン) エトキシ] メチル - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸 5 - (3, 3 - ジフェニルプロピル) エステル 80.0 mg (0.130 mmol) にアセトン 2 ml を加え、水 1 ml に懸濁させた硝酸二アンモニウムセリウム (IV) 170 mg (0.310 mmol) を加えて室温で 30 分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 68.0 mg (0.110 mmol) 収率 85%

MS (ESI, m/z) 619 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.94-2.09 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.71 (1H, t), 3.84 (1H, t), 4.66 (2H, s), 7.13-7.32 (12H, m), 7.40 (1H, t), 7.46-7.50 (1H, m), 7.96 (1H, t), 8.38 (1H, d), 8.70-8.82 (2H, m).

実施例 142 4 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチル - 5 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) ニコチン酸 (3, 3 - ジフェニルプロピル) エステルの合成

4 - [2 - アセチル - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - プロペノイル] - 1 - ピペラジンカルボン酸 t - ブチルエステル 471 mg (1.25 mmol) と 3 - アミノクロトン酸 (3, 3 - ジフェニルプロピル) エステル 369 mg (1.25 mmol) を用いて実施例 131 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 45.8 mg (0.0830 mmol) 収率 6.6% (2 steps)

MS (ESI, m/z) 552 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.88-2.08 (2H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 2.43-2.62 (8H, m), 2.74-2.83 (2H, m), 2.99-3.06 (1H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 3.72 (1H, t), 3.84-3.98 (2H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.06-7.29 (13H, m).

実施例 143 4-(3-クロロフェニル)-5-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)-2,6-ジメチルニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3,3-ジフェニルプロピル)エステル200 mg (0.398 mmol)、ホモピペラジン120 mg (1.20 mmol)とWSC塩酸塩230 mg (1.20 mmol)をジクロロメタン6 ml中室温で一晩攪拌したのち、DMF 0.8 mlを加え60℃で5時間攪拌した。減圧下濃縮後、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。これをジクロロメタン5 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸2 mlを加え室温で30分攪拌した。減圧下濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 9:1)で精製し、表題化合物を得た。

収量 36.8 mg (0.0632 mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 582 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.60-1.72 (1H, m), 1.78-2.09 (4H, m), 2.54-2.62 (7H, m), 2.82-2.97 (2H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.70 (1H, t), 3.88 (2H, dt), 3.93-4.03 (1H, m), 7.05-7.12 (4H, m), 7.14-7.29 (10H, m).

実施例 144 4-(3-クロロフェニル)-5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-2,6-ジメチルニコチン酸(3,3-ジフェニルプロピル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3,3-ジフェニルプロピル)エステル 200 mg (0.398 mmol)、4-ヒドロキシピペラジン 80.9 mg (0.797 mmol)、トリフルオロ酢酸 2.0 ml より、実施例 143 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 135 mg (0.232 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 583 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.28-1.43 (1H, m), 1.46-1.70 (3H, m), 1.72-1.84 (1H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.54 (3H, d), 2.58 (3H, s), 2.63-2.96 (1H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 3.71 (1H, t), 3.75-3.81 (1H, m), 3.84-4.02 (3H, m), 7.06-7.29 (14H, m).

実施例 145 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボン酸 3-フェニルプロピルエステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-1,4-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸 3-フェニルプロピルエステルの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)アクリル酸 3-フェニルプロピルエステル 200 mg (0.583 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、メチルイソチオ尿素-硫酸塩 130 mg (0.467 mmol)、酢酸ナトリウム 95.6 mg (1.17 mmol) を室温にて加え 60°C にて 2 日間攪拌した。減圧下で DMF を留去、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 10:1~2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 193 mg (0.465 mmol) 収率 80%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H)⁺ 413 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.84-1.93 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.56 (2H, t), 4.02-4.11 (2H, m), 5.72 and 6.26 (total 1H, ratio 1:1, br s, br s, respectively), 7.07-7.10 (2H, m), 7.17-7.31 (7H, m).

2) 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボン酸 3-フェニルプロピルエステルの合成

4-(3-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 3-フェニルプロピルエステル 88.5 mg (0.213 mmol) をトルエン 5 ml に溶解し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (以下DDQと表記する。) 96.8 mg (0.427 mmol) を加え 50 °C で 1 時間攪拌した。不溶物を濾取後、濾液に酢酸エチルを加えて希釈後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 10:1~3:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 46.0 mg (0.111 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 413 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.75 (2H, quint), 2.38 (2H, t), 2.58 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.13 (2H, t), 7.04 (2H, d), 7.15-7.28 (3H, m), 7.32-7.43 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.66 (1H, s).

実施例 146 4-(3-クロロフェニル)-6-(メトキシメチル)-2-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボン酸 3-フェニルプロピルエステルの合成

3-(3-クロロフェニル)-2-(メトキシアセチル)-2-アクリル酸 3-フェニルプロピルエステル 170 mg (0.456 mmol) とメチルイソ

チオ尿素-硫酸塩 96.0 mg (0.345 mmol)、酢酸ナトリウム 75.5 mg (0.920 mmol) より実施例 145 に準じて表題化合物を得た。

収量 39.6 mg (0.0894 mmol) 収率 20% (2 steps)

MS (ESI, m/z) 443 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.81 (2H, m), 2.43 (2H, t), 2.63 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.14 (2H, t), 4.65 (2H, s), 7.07 (2H, d), 7.18-7.45 (5H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m).

実施例 147 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-
ピリミジン-5-カルボン酸 (3,3-ジフェニルプロピル) エステルの合成
2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-2-アクリル酸 (3,3-ジ
フェニルプロピル) エステル 500 mg (1.19 mmol) とアセトアミジン
-塩酸塩 169 mg (1.79 mmol)、酢酸ナトリウム 195 mg (2.3
8 mmol) より実施例 145 に準じて表題化合物を得た。

収量 253 mg (0.517 mmol) 収率 44% (2 steps)

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.16 (2H, q), 2.55 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.78 (1H, t), 4.08 (2H, t), 7.10-7.21 (6H, m), 7.24-7.29 (5H, m), 7.36 (1H, dt), 7.46 (1H, dt), 7.67 (1H, t).

実施例 148

N-[4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピ
リミジニル]-3-フェニルプロパンアミドの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)アクリル酸 エチルエステルの合成

アセト酢酸 エチルエステル 5.00 g (38.4 mmol)、3-クロロベ
ンズアルデヒド 5.40 g (38.4 mmol) を 2-プロパノール 50 ml に

溶解し、ピペリジン 327 mg (3.84 mmol)、酢酸 231 mg (3.84 mmol) を加え室温にて 1 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加え 1 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 5 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 9.45 g (37.4 mmol) 収率 97%

MS (ESI, m/z) 253 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.29 (3H, t), 2.42 (3H, s), 4.34 (2H, q), 7.32-7.40 (3H, m), 7.44 (1H, br), 7.50 (1H, s).

2) 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 エチルエステルの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)アクリル酸 エチルエステル 3.33 g (13.2 mmol) を n-ブタノール 30 ml に溶解し、メチルイソチオ尿素-硫酸塩 2.93 g (10.5 mmol)、トリエチルアミン 2.00 g (19.8 mmol) を室温にて加え 100 °C にて 1 日間攪拌した。減圧下で n-ブタノールを留去、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 10 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 2.09 g (6.42 mmol) 収率 49%

MS (ESI, m/z) 325 (M+H)⁺ 323 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.21 (3H, t), 2.32 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.11 (2H, q), 5.70 (1H, s), 6.28 (1H, br s), 7.19-7.28 (4H, m).

3) 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボン酸 エチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-1,4-ジ

ヒドロピリミジン-5-カルボン酸 エチルエステル 2.09 g (6.43 mmol) をクロロホルム 30 ml に溶解し、二酸化マンガン 8.39 g (96.5 mmol) を室温にて加え 80°C にて 2 時間攪拌した。不溶物を濾取し、得られた濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10 : 1）で精製し表題化合物を得た。

収量 1.44 g (4.47 mmol) 収率 70%

MS (ESI, m/z) 323 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.10 (3H, t), 2.57 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.19 (2H, q), 7.34-7.52 (3H, m), 7.64-6.65 (1H, m).

4) 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボン酸 エチルエステル 1.44 g (4.47 mmol) を THF 10 ml、水 5 ml に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 225 mg (5.36 mmol) を加え、50°C で 12 時間攪拌した。水 10 ml を加え有機層を分取し、得られた水層に酢酸エチルを加えて希釈し、3 規定塩酸 5 ml、飽和食塩水 5 ml にて洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 1.21 g (4.11 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 293 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 2.56 (3H, s), 2.62 (3H, s), 7.38-7.49 (2H, m), 7.54-7.68 (1H, m), 7.70-7.72 (1H, m).

5) t-ブチル 4-メチル-6-(メチルフェニル)-2-(メチルチオ)-5-ピリミジニルカルバメートの合成

4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリミ

ジンカルボン酸 871 mg (2.95 mmol) を t-ブタノール 20 ml に溶解し、トリエチルアミン 448 mg (4.43 mmol) とジフェニルリン酸アジド 1.22 g (4.43 mmol) を室温にて加え 100°C にて 3 時間撹拌した。減圧下で t-ブタノールを留去後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 10 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 140 mg (0.383 mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 366 (M+H)⁺ 364 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.58 (3H, s), 5.75 (2H, br), 7.32-7.43 (2H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.65 (1H, br s).

6) 4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリミジンアミンの合成

t-ブチル 4-メチル-6-(メチルフェニル)-2-(メチルチオ)-5-ピリミジニルカルバメート 125 mg (0.342 mmol) に氷冷下、4 規定塩酸-酢酸エチル溶液 10 ml を加え、室温にて 1 日間撹拌した。さらにトリフルオロ酢酸 1 ml を加え 50°C にて 12 時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 91.0 mg (0.342 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 266 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.44 (3H, s), 2.56 (3H, s), 7.42-7.43 (2H, m), 7.61-7.63 (1H, m), 7.73-7.74 (1H, m).

7) N-[4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリミジニル]-3-フェニルプロパンアミドの合成

3-フェニルプロピオン酸 51.4 mg (0.342 mmol) を塩化チオニル 1 ml に溶解し触媒量の DMF を加え室温にて 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリジンアミン 45.4 mg (0.171 mmol) とピリジン 1 ml を加え、50°C にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 10 : 1 ~ 1 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 10.6 mg (0.0266 mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 398 (M+H)⁺ 396 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 2.31 (3H, s), 2.38 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.62 (2H, t), 6.58 (1H, br), 7.17-7.49 (8H, m), 7.56-7.57 (1H, m).

実施例 149

N-[4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリジニル]-4-フェニルブタンアミドの合成

4-フェニル酪酸 56.2 mg (0.342 mmol) を塩化チオニル 1 ml に溶解し触媒量の DMF を加え室温にて 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルチオ)-5-ピリジンアミン 45.4 mg (0.171 mmol) とピリジン 1 ml を加え、50°C にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 10 : 1 ~ 1 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 12.3 mg (0.0299 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 412 (M+H)⁺ 410 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.00 (3H, quint), 2.29 (2H, t), 2.44 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.65 (2H, t), 7.14-7.47 (8H, m), 7.56-7.57 (1H, m).

実施例 150

4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-ヘキシルエトキシ)メチル]-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸 3, 3-ジフェニルプロピルエステルの合成

1) 3-(3-クロロフェニル)-2-[(2-シクロヘキシルエトキシ)アセチル]-2-プロペン酸 3, 3-ジフェニルプロピルエステルの合成

4-(2-シクロヘキシルエトキシ)-3-オキソブタン酸 3, 3-ジフェニルプロピルエステル 1.23 g (2.90 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 0.33 ml (2.91 mmol)、ピペリジン 0.05 ml (0.51 mmol)、触媒量の p-トルエンスルホン酸をベンゼン 20 ml 中で水を除去しながら 1.5 時間還流した。酢酸エチルを加え有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 1.59 g (2.91 mmol) 収率 定量的

2) 4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-2-フェニル-1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 3, 3-ジフェニルプロピルエステルの合成

DMF 5 ml 中ベンズアミジン塩酸塩 194 mg (1.24 mmol) と炭酸カリウム 179 mg (1.30 mmol) を 60°C で 1 時間加熱攪拌した。3-(3-クロロフェニル)-2-[(2-シクロヘキシルエトキシ)アセチル]-2-プロペン酸 3, 3-ジフェニルプロピルエステル 670 mg (1.23 mmol) を DMF 5 ml に溶解して加え、さらに 60°C で 1 晩加熱攪拌した。減圧下 DMF を留去、1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナト

リウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 245 mg (0.38 mmol) 収率 31%

MS (ESI, m/z) 645 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 0.86-1.79 (13H, m), 2.31 (2H, qua), 3.64 (2H, t), 3.88 (1H, t), 3.99 (2H, t), 4.79 (2H, qua), 5.85 (1H, s), 7.04-7.10 (2H, m), 7.12-7.37 (11H, m), 7.40-7.52 (4H, m), 7.70-7.87 (2H, m), 8.21 (1H, s).

3) 4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸 3, 3-ジフェニルプロピルエステルの合成

ベンゼン 20 ml 中 4-(3-クロロフェニル)-6-[(2-シクロヘキシルエトキシ)メチル]-2-フェニル-1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 3, 3-ジフェニルプロピルエステル 89.8 mg (0.14 mmol) と 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (DDQ) 94.3 mg (0.42 mmol) を 3 時間環流した。水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 9：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 68 mg (0.105 mmol) 収率 76%

MS (ESI, m/z) 645 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.74-1.68 (13H, m), 2.24 (2H, qua), 3.48 (2H, t), 3.82 (1H, t), 4.09-4.16 (2H, m), 4.80 (2H, s), 7.11-7.42 (12H, m), 7.47-7.59 (4H, m), 7.79 (1H, t), 8.53-8.58 (2H, m).

実施例 151 4-(3-クロロフェニル)-5-(3-(4-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)カルボニル-2, 6-ジメチルニコチン酸

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 3-(4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)ピペリジン-1-イル)プロピルエステル 366 mg (0.88 mmol)、酢酸アンモニウム 136 mg (1.76 mmol) を 2-プロパノール 10 ml 中、60°C で 2 日間加熱撹拌した。2-プロパノールを留去後酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣に 2-プロパノール 10 ml、2-(3-クロロベンジリデン)アセト酢酸 2-シアノエチル 245 mg (0.88 mmol) を加え 4 時間加熱還流した。2-プロパノールを留去後残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~1:9) で精製し表題化合物を得た。

収量 339 mg (0.503 mmol) 収率 57%

MS (ESI, m/z) 674 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.67-2.39 (10H, m), 2.34 (6H, s), 2.44-2.57 (2H, m), 2.61 (2H, t), 3.98-4.16 (2H, m), 4.17-4.32 (2H, m), 4.93 (1H, s), 5.72 (1H, s), 6.92 (2H, s), 7.06-7.38 (12H, m).

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3-(4-(5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イリデン)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(4-

— (5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン-5-イリデン) ピペリジン-1-イル) プロパン-1-イル) エステル 244 mg (0.36 mmol) にメタノール 5 ml、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.434 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。1 規定塩酸を加えた後析出物を濾取、減圧下乾燥して表題化合物を得た。

収量 202 mg (0.325 mmol) 収率 90%

MS (ESI, m/z) 621 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO) : 1.55-1.72 (2H, m), 1.88-2.08 (4H, m), 2.10-2.29 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.33-2.46 (2H, m), 3.84-4.05 (2H, m), 4.83 (1H, s), 6.95 (2H, s), 7.05-7.38 (12H, m), 8.79 (1H, s).

3) 4-(3-クロロフェニル)-5-(3-(4-(5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン-5-イリデン) ピペリジン-1-イル) プロポキシ) カルボニル-2, 6-ジメチルニコチン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-(4-(5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン-5-イリデン) ピペリジン-1-イル) プロパン-1-イル) エステル 132 mg (0.21 mmol) にアセトン 5 ml を加え、水 5 ml に溶解させた硝酸セリウムアンモニウム 233 mg (0.43 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。減圧下アセトン进行留去後酢酸エチルを加え析出物を濾取、減圧下乾燥して表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.21 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 619 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.64-2.72 (10H, m), 2.53 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.19-3.34 (2H, m), 3.82-4.01 (2H, m), 6.92 (2H, s), 7.08-7.40 (12H, m).

実施例 152 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(4-メ

チルピペラジン-1-カルボニル)ニコチン酸(2-(5H-ジベンゾ[a, d]
]シクロヘプテン-5-イル)エチル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(2-(
5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イル)エチル)エステルの合成

トルエン10ml中、1-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-
-イル)エタノール472mg (2.0mmol)、トリエチルアミン0.03
ml (0.2mmol)とジケテン0.345ml (4.47mmol)を80
°Cで3.5時間加熱撹拌した。室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後
、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残
渣に2-プロパノール20ml、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル31
2mg (2.02mmol)と3-クロロベンズアルデヒド0.23ml (2.
03mmol)を80°Cで1晩加熱撹拌した。減圧下で2-プロパノールを留去
後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキ
サン:酢酸エチル 9:1~1:3)で精製し表題化合物を得た。

収量 153mg (0.27mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 577 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃): 1.97-2.07 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.67 (2H, t), 3.68 (
2H, t), 3.98 (1H, t), 4.24-4.40 (2H, m), 5.03 (1H, s), 5.76 (1H, s), 6.8
8 (2H, s), 6.90-6.93 (1H, m), 7.10-7.34 (11H, m).

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(4-メチルピペ
ラジン-1-カルボニル)ニコチン酸(2-(5H-ジベンゾ[a, d]シクロ
ヘプテン-5-イル)エチル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン

3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(2-(5-H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イル) エチル) エステル 153 mg (0.265 mmol) にメタノール 4 ml、1規定水酸化ナトリウム水溶液 0.32 ml を加え、室温で1晩攪拌した。1規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にジクロロメタン 5 ml、WSC塩酸塩 68 mg (0.352 mmol)、N-メチルピペラジン 0.039 ml (0.352 mmol)、トリエチルアミン 0.049 ml (0.352 mmol)、ジメチルアミノピリジン 3.6 mg (0.029 mmol) を加え室温で1晩攪拌した。反応液にトリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 9:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 118 mg (0.194 mmol) 収率 73%

MS (ESI, m/z) 606 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 1.73-1.84 (2H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.10-2.18 (4H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.53-2.58 (7H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 3.55-3.64 (3H, m), 3.84 (1H, t), 6.86 (2H, s), 7.02-7.05 (1H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.18-7.31 (10H, m).

実施例 1～152 で得た化合物の構造式を下記に示す。

表 1

実施例	構造式	実施例	構造式
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

表 2

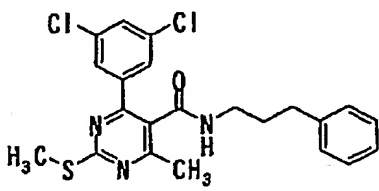
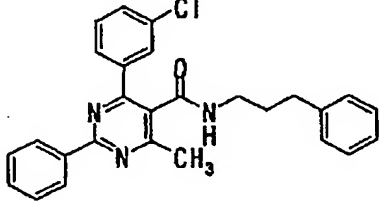
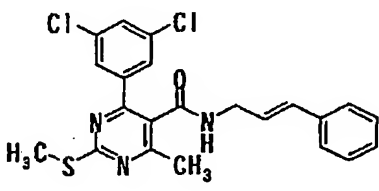
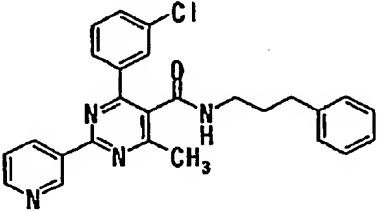
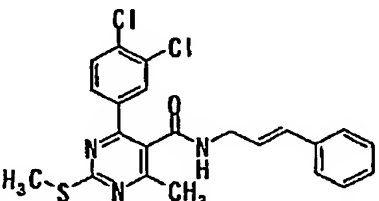
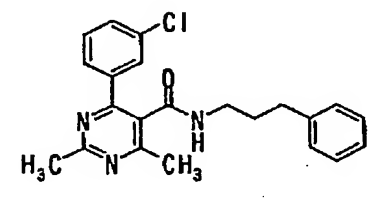
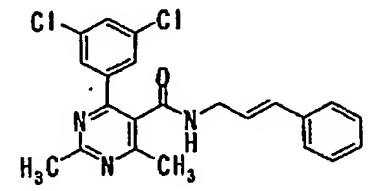
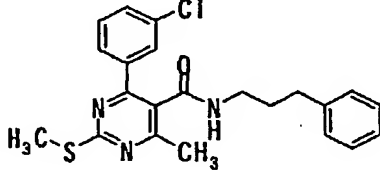
実施例	構造式	実施例	構造式
9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

表 3

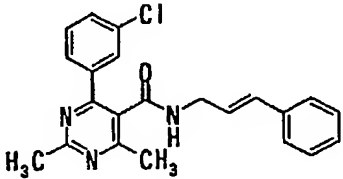
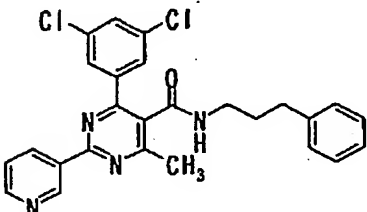
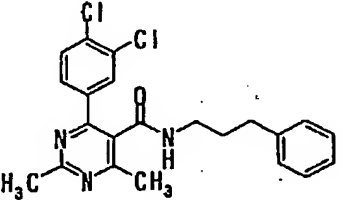
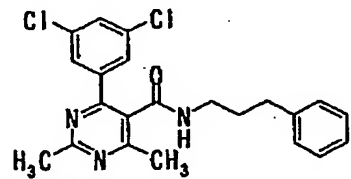
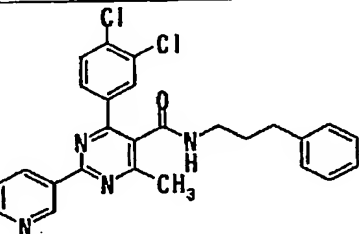
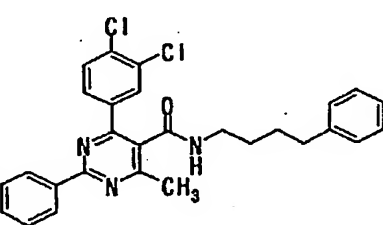
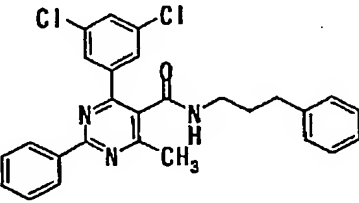
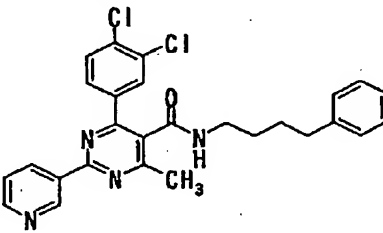
実施例	構造式	実施例	構造式
17		21	
18		22	
19		23	
20		24	

表 4

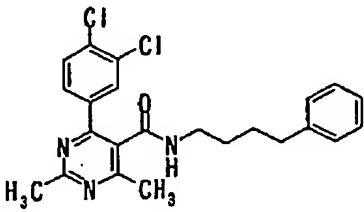
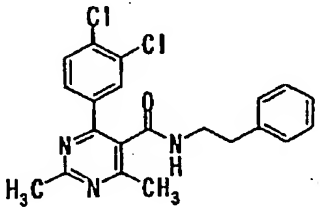
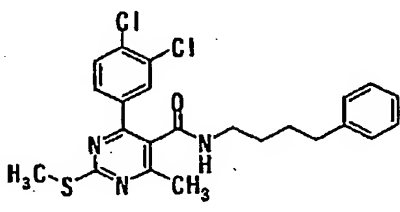
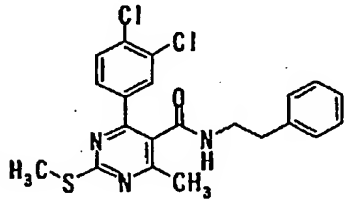
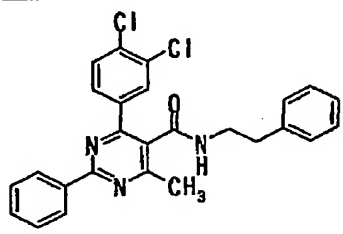
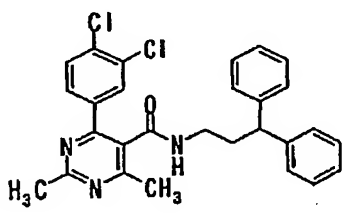
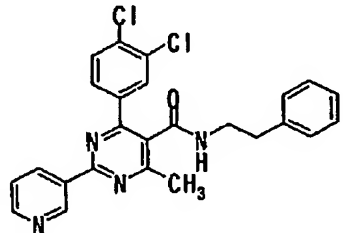
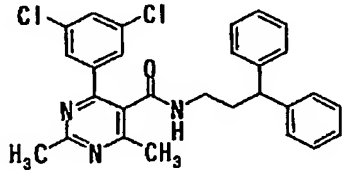
実施例	構造式	実施例	構造式
25		29	
26		30	
27		31	
28		32	

表 5

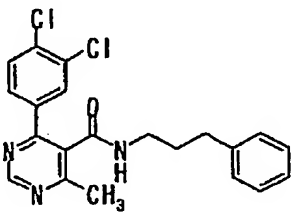
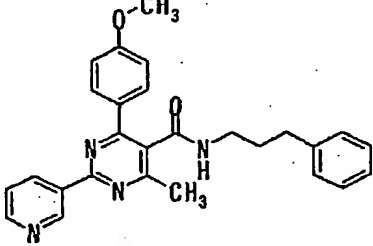
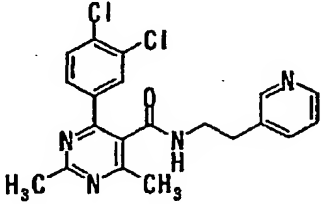
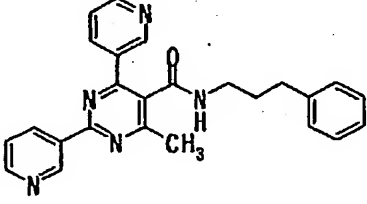
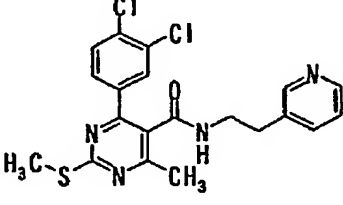
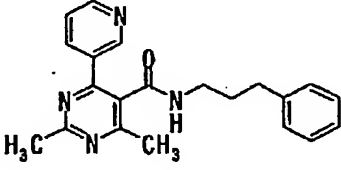
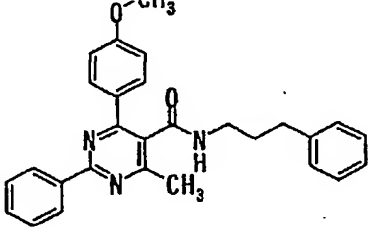
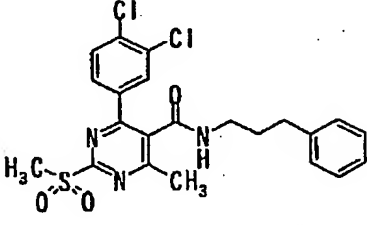
実施例	構造式	実施例	構造式
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

表 6

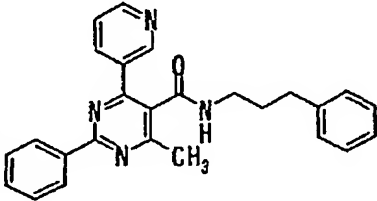
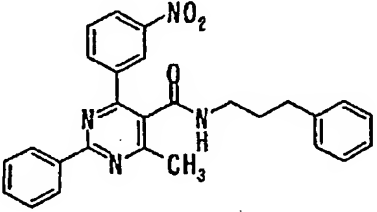
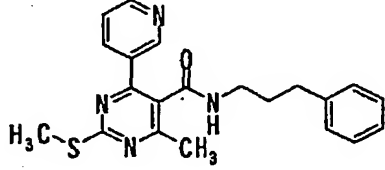
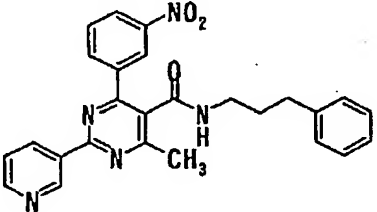
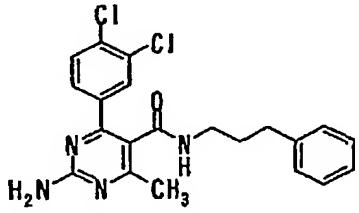
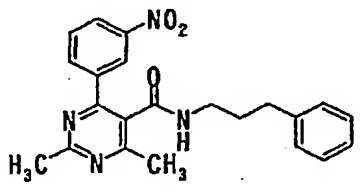
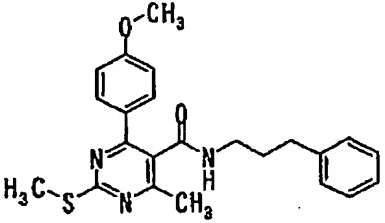
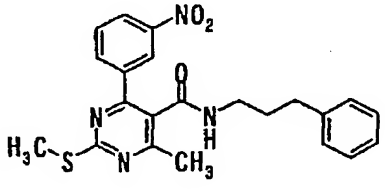
実施例	構造式	実施例	構造式
41		45	
42		46	
43		47	
44		48	

表 7

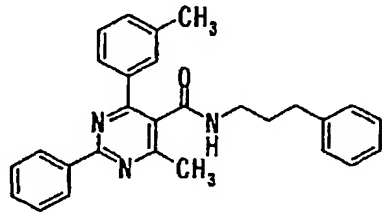
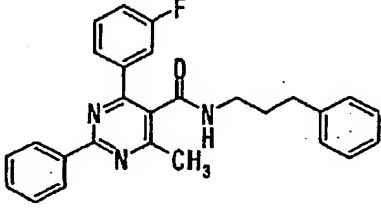
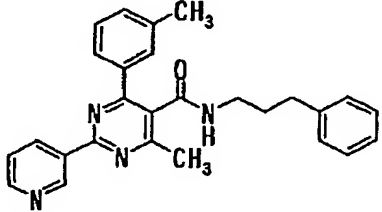
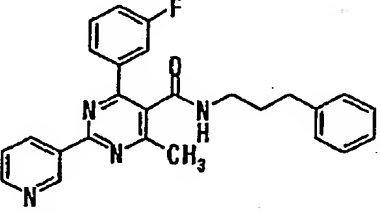
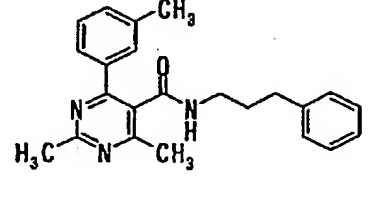
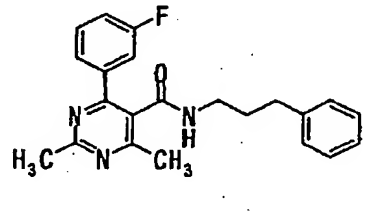
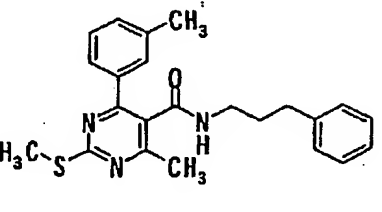
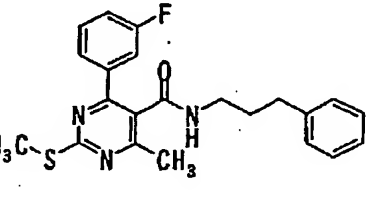
実施例	構造式	実施例	構造式
49		53	
50		54	
51		55	
52		56	

表 8

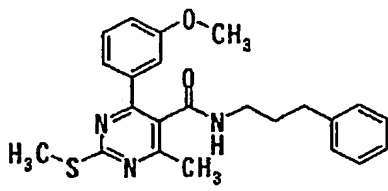
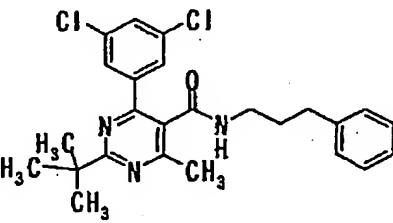
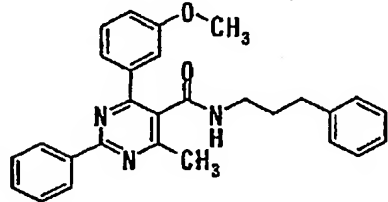
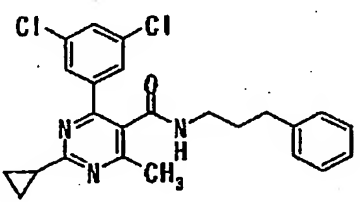
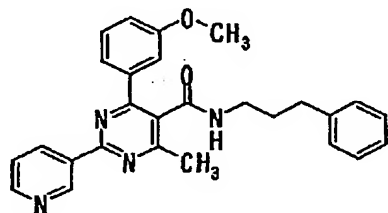
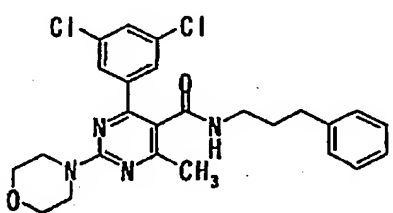
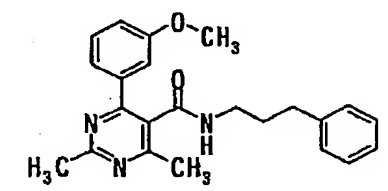
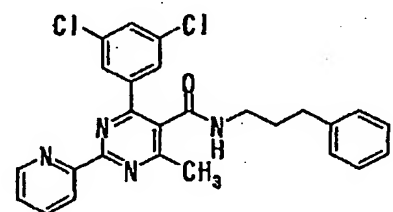
実施例	構造式	実施例	構造式
57		61	
58		62	
59		63	
60		64	

表 9

実施例	構造式	実施例	構造式
65		69	
66		70	
67		71	
68		72	

表 10

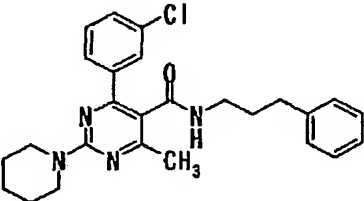
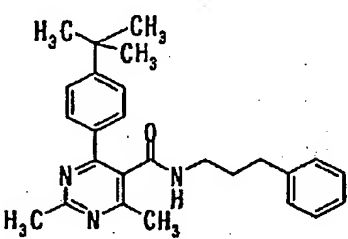
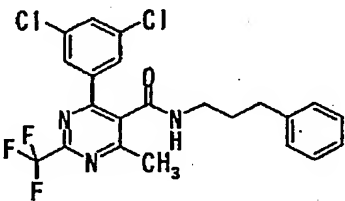
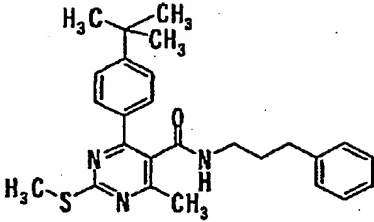
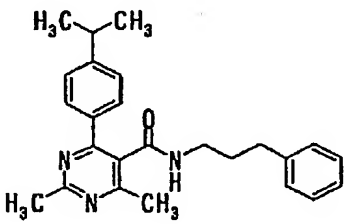
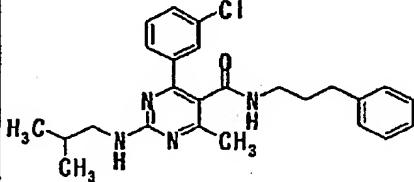
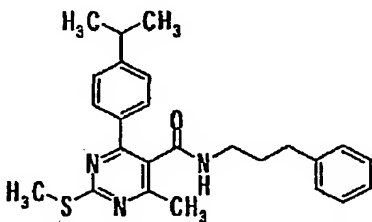
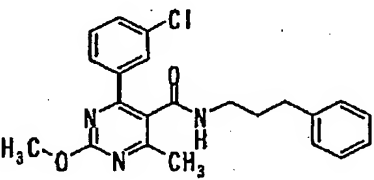
実施例	構造式	実施例	構造式
73		77	
74		78	
75		79	
76		80	

表 1 1

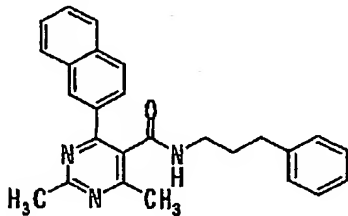
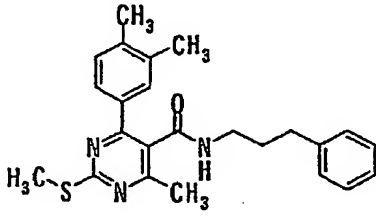
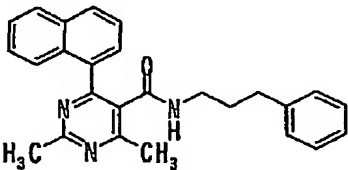
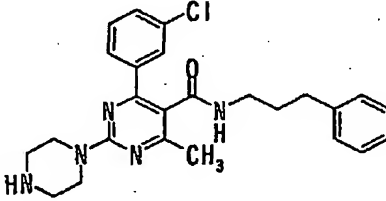
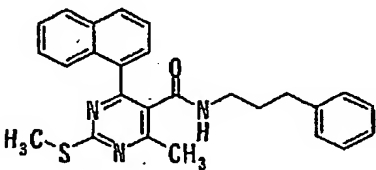
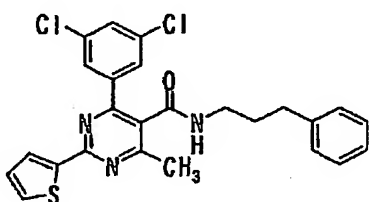
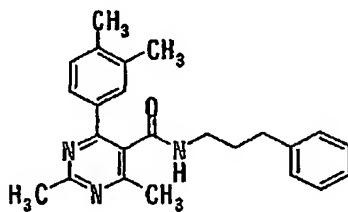

実施例	構造式	実施例	構造式
81		85	
82		86	
83		87	
84		88	

表 1 2

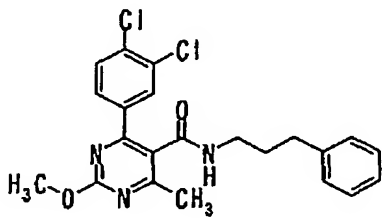
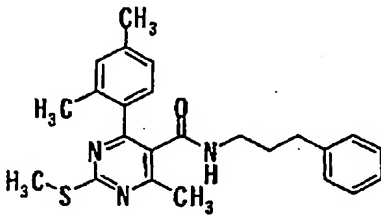
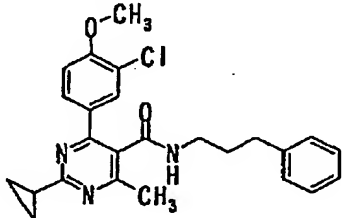
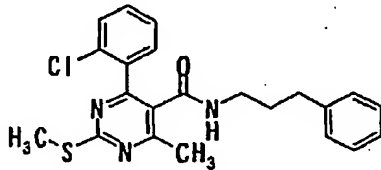
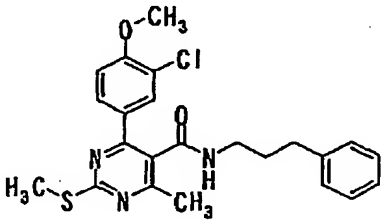
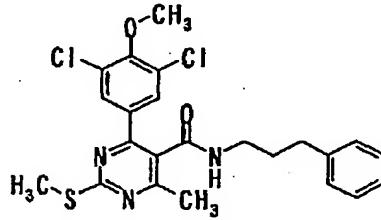
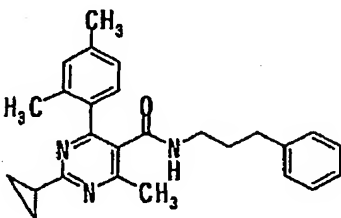
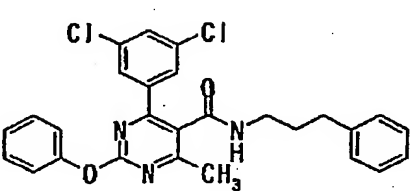
実施例	構造式	実施例	構造式
89		93	
90		94	
91		95	
92		96	

表 1 3

実施例	構造式	実施例	構造式
97		101	
98		102	
99		103	
100		104	

表 1 4

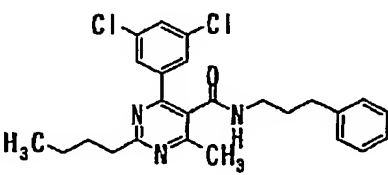
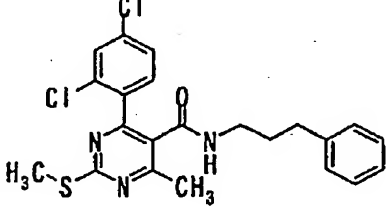
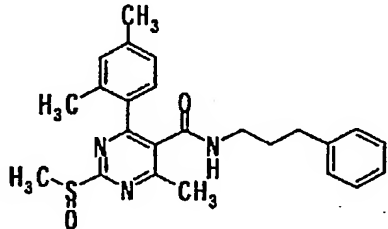
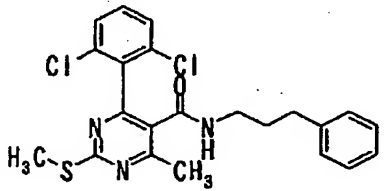
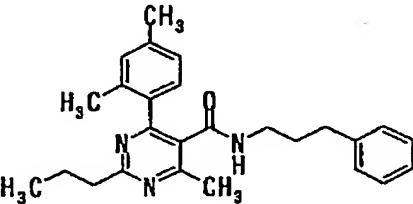
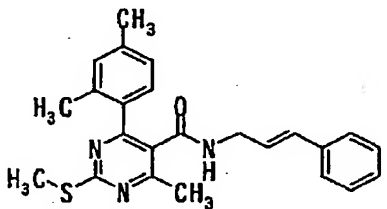
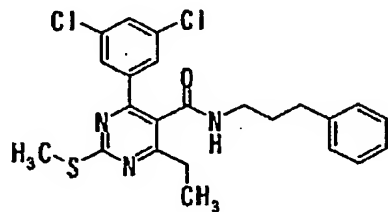
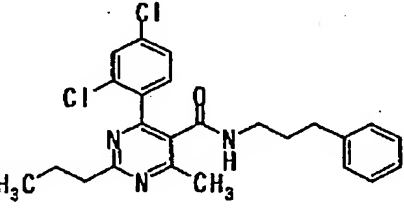
実施例	構造式	実施例	構造式
105		109	
106		110	
107		111	
108		112	

表 1 5

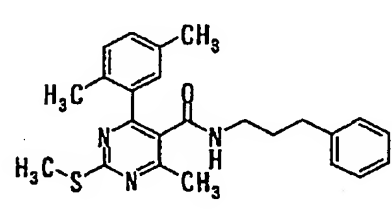
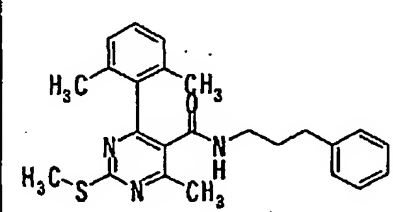
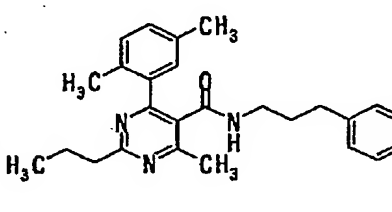
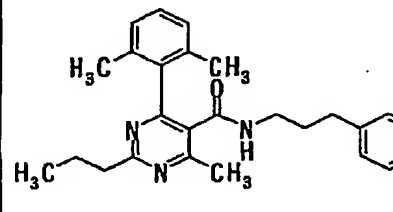
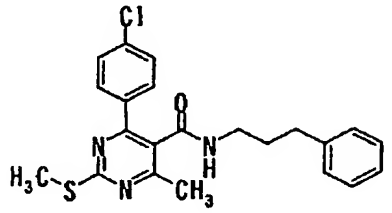
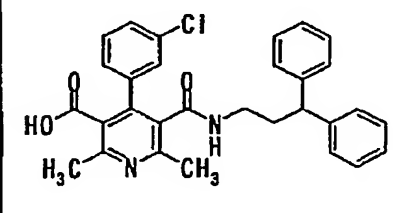
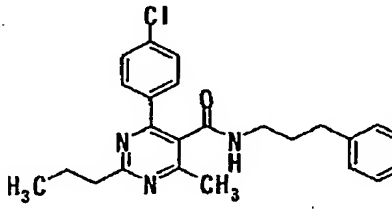
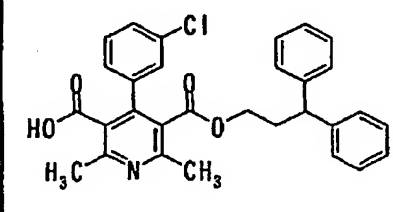
実施例	構造式	実施例	構造式
113		117	
114		118	
115		119	
116		120	

表 16

実施例	構造式	実施例	構造式
121		125	
122		126	
123		127	
124		128	

表 17

実施例	構造式	実施例	構造式
129		133	
130		134	
131		135	
132		136	

表 1 8

実施例	構造式	実施例	構造式
137		141	
138		142	
139		143	
140		144	

表 1 9

実施例	構造式	実施例	構造式
145		149	
146		150	
147		151	
148		152	

(試験例) N型カルシウムチャンネル阻害活性 (蛍光色素法)

ヒト神経芽腫細胞IMR-32はATCC(American Type Culture Collection)から入手した。培地はフェノールレッド不含、アールズ塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に2mM L-

グルタミン (GIBCO)、1mM ビルビン酸ナトリウムpH6.5 (GIBCO)、antibiotic/antimycotic混合液 (GIBCO)、10%牛胎児血清 (Cell Culture Technologies) を用いた。ポリ-L-リジン (SIGMA製) 処理、コラーゲン (COLLAGEN VITROGEN100: コラーゲン社製) 処理、を施したガラス底面の直径35mmディッシュ (イワキガラス製) に3mlの 1×10^5 個/mlのIMR-32細胞を播いた。1日培養後、終濃度1mMジブチルcAMP (dibutyl cAMP)、 $2.5 \mu\text{M}$ 5-ブロモデオキシウリジン (buromodeoxyuridine) (SIGMA製) を添加し、さらに10から14日培養した細胞を活性測定に用いた。

上記のように調製したIMR-32細胞の培地を1mlの $2.5 \mu\text{M}$ fura-2/AM (同仁化学製) を含むフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO) に置換し、 37°C で30分間インキュベートした。次に培地をレコーディングメディウム (20mM HEPES-KOH、115mM NaCl、5.4mM KCl、0.8mM MgCl_2 、1.8mM CaCl_2 、13.8mM D-グルコース) に置換した。N型カルシウムチャンネル阻害活性は、蛍光顕微鏡 (ニコン製) と画像解析装置ARGUS50 (浜松ホトニクス製) を用い測定解析した。すなわち $1 \mu\text{M}$ のニフェジピンを含有するレコーディングメディウム (20mM HEPES-KOH、115mM NaCl、5.4mM KCl、0.8mM MgCl_2 、1.8mM CaCl_2 、13.8mM D-グルコース) をYチューブ法にて測定細胞に2分間環流投与し、その後60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤をYチューブ法にて急速投与した。この時の細胞内カルシウム濃度変化をN型カルシウムチャンネル活性とした。次に同じ細胞に対し試験化合物を0.1、1、 $10 \mu\text{M}$ を含んだ60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤を順次、Yチューブ法にて急速投与し、この時の細胞内カルシウム濃度変化を測定し、その阻害率からN型カルシウムチャンネル阻害活性を算出した。

(試験例) L型カルシウムチャンネル阻害活性

ラット摘出胸部大動脈標本のKCl 拘縮に対する弛緩反応を利用した下記に示す

方法により、本発明のジヒドロピリミジン誘導体のL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性を測定した。

1) ラット摘出胸部大動脈標本の作成法

Wistar系ラットから摘出した胸部大動脈条片を用いた。血管をリング状になるように約3mm 幅で切断し、血管内皮細胞を機械的に除去した。標本をO₂ (95%)及びCO₂ (5%)の混合ガスを通気したTyrode液 (158.3 mM NaCl, 4.0 mM KCl, 1.0 mM MgCl₂, 0.42 mM NaH₂PO₄, 10 mM NaHCO₃, 2 mM CaCl₂, 5mM Glucose) 中のストレーンゲージに懸垂し、2gの静止張力を負荷した。血管の張力はトランスデューサーを用い、張力用アンプ (EF-601G; 日本光電) により増幅してマルチペンレコーダー (理化電機工業) に記録した。実験は37°Cの条件下で実施した。

2) KCl拘縮に対する弛緩反応の測定

張力が安定した後に、標本槽内の栄養液をHigh K⁺ Tyrode液 (112.3 mM NaCl, 50 mM KCl, 1.05 mM MgCl₂, 0.42 mM NaH₂PO₄, 10 mM NaHCO₃, 2 mM CaCl₂, 5 mM glucose) に置換して収縮反応を得た。30分後、標本槽内をnormal Tyrode 液に置換した。再び、標本槽内を High K⁺ Tyrode液に置換して収縮反応を観察し、最大収縮反応を得た後に試験化合物を90分間隔で10⁻⁹、10⁻⁸、10⁻⁷、10⁻⁶M になるように累積的に添加した。最大収縮反応に対する試験化合物の抑制率をL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性の指標とした。

表20に、蛍光色素法によるN型カルシウムチャンネル阻害活性 (pIC50値) とL型カルシウムチャンネル阻害活性 (pIC50値) の測定結果を示す。pIC50値とは、試験化合物の阻害活性を表すもので、50%阻害するのに必要な薬物濃度の負の対数値を示している。

表 2 0

実施例	N型阻害 (pIC50)	L型阻害 (pIC50)
1	5.8	5.6
16	5.7	5.5
122	5.8	6.0

なお、実施例の化合物については上記N型カルシウムチャンネル阻害活性の実験例において、試験化合物を0.1、1、10 μ Mを含んだ60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤を順次Yチューブ法にて急速投与し、この時の細胞内カルシウム濃度変化を測定した。10 μ Mでの阻害率(%)からN型カルシウムチャンネル阻害活性を算出した。結果を表21に示す。

表 2 1

実施例	N型阻害 (10 μ Mでの阻害率%)	L型阻害 (pIC50)
1	52%	5.6
16	58%	5.5
93	63%	5.3
103	74%	5.4
110	77%	5.6
122	56%	6.0
125	70%	5.9

(試験例) 鎮痛作用の測定 (Formalin testにおける鎮痛作用)

1) 投与化合物の薬液調製方法及び投与

秤量した化合物の原末を乳鉢に移し、すりつぶしながら0.5 % tragacanth 溶液を添加し、0.6 mg/mlの濃度となるように懸濁液(薬液)を調製した。

Formalin testに際して、実験開始の3時間前に薬液を5 ml/kgにてSDラットに経口投与した(投与用量; 3 mg/kg, p.o.)。対照群のSDラットには、0.5 %

tragacanth溶液を実験開始の3時間前に5 ml/kgにて経口投与した。

2) Formalin testにおける疼痛性行動の測定

化合物を投与したSDラットをカプセルに導入し、halothane（酸素ガス流量3 L/min中に2～4%）にて鎮静状態を得、左下肢足背部にformalin溶液（5%）を100 μ l皮下注入した。注入後、麻酔から覚醒（正向反射の回復を指標とする）した時点を測定の開始時とし、formalin被注入下、肢を引き込む行動（flinching）の回数を60分間にわたって計測した（参考文献：J. Neurosci. 14: 4882-4890（1994））。結果を表22に示す。実験結果の集計に際して、計測値を「平均 \pm 標準誤差」で表記した。

表 2 2

実施例	Flinching (number)
対照群	116 \pm 8
93	39 \pm 11
122	61 \pm 16
125	62 \pm 25

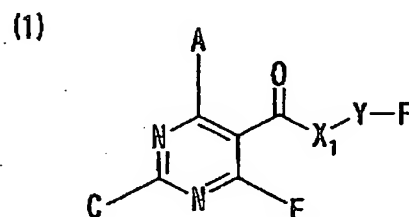
上記の結果から明らかな様に新規ピリミジン誘導体及びピリジン誘導体は優れたN型選択的カルシウムチャンネル阻害活性を有しており、疼痛治療薬をはじめ、N型カルシウムチャンネルが関与する各種疾患の治療薬として有用である。

本発明の新規ピリミジン誘導体及びピリジン誘導体は選択的にN型カルシウムチャンネル阻害活性を示した。従って本発明の新規ジヒドロピリミジン誘導体は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害の改善、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）の諸症状改善、頭部損傷による脳障害の改善、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼

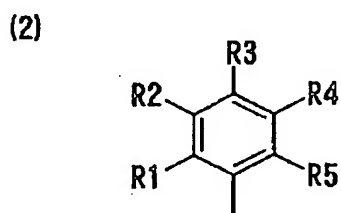
痛および冷感の改善、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛みの改善、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療方法を提供するものである。

請求の範囲

1. 下記一般式（１）で示されるピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。



〔Aは下記一般式（２）で表される基、１－ナフチル基、２－ナフチル基、インドール－２－イル基、インドール－３－イル基、チオフェン－３－イル基、チオフェン－２－イル基、フラン－３－イル基、フラン－２－イル基、ピリジン－４－イル基、ピリジン－３－イル基、ピリジン－２－イル基のいずれかを表し、



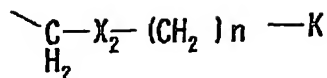
（式中、R1、R2、R3、R4、R5はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコ

キシ基、ハロゲン低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表す。)

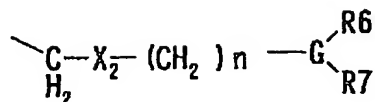
Cは水素原子、低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルコキシ基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルアミノ基、アリール低級アルキルチオ基、アリール低級アルコキシ基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキルアミノ基、ヘテロアリール低級アルキルチオ基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルキルアミノ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルコキシ基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基、置換又は無置換の環状アルキル基、置換又は無置換の環状アルキル基で置換された低級アルキル基、置換又は無置換のアリールオキシ基、置換又は無置換のヘテロアリールオキシ基のいずれかを表し、

Eは水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基または下記一般式(3)又は(4)で表される基を表し、

(3)



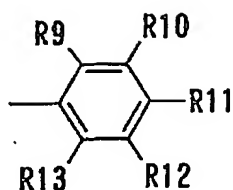
(4)



(式中、X₂はO、S、N-R₈を表し、nは1～6の整数を表す。式(3)中、Kは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基を表す。また式(4)中、GはN又はC-Hを表し、R₆～R₈はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R₆とR₇は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

Fは下記一般式(5)で表される基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、モルホリン-1-イル基、イミダゾール-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基のいずれかを表し、

(5)



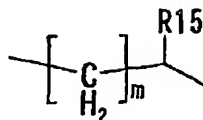
(式中、R 9、R 10、R 11、R 12、R 13はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アロイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、または炭素数3～8の環状の飽和炭化水素基を表すが、場合により鎖中、及び/又は、環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

X 1は $>N-R 14$ を表し、

(式中、R 14は水素原子、低級アルキル基(但し鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。))ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル基を表す)、

Yは、炭素数1～6の直鎖の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基(但し、基中にヘテロ原子を含んでも良い)或いは下記一般式(6)で表される基を表し、

(6)



(式中R 1 5 は水素原子、炭素数 1 ～ 6 の直鎖、置換又は無置換の分岐または環状の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、m は 0 ～ 5 の整数を表す。

)]

2. 式中、F が一般式 (5) で表される基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基のいずれかを表し、Y が炭素数 2 ～ 6 の直鎖の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基 (但し、基中にヘテロ原子を含んでも良い) 或いは一般式 (6) で表される基のいずれかを表し、m が 1 ～ 5 の整数である請求項 1 記載のピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

3. 式中、A が一般式 (2) で表される基、F が一般式 (5) で表される基、X 1 が >N-R 1 4 (但し R 1 4 は水素原子を表す。) で表される請求項 1 記載のピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

4. 式中、A が一般式 (2) で表される基、C が低級アルキル基、F が一般式 (5) で表される基、X 1 が >N-R 1 4 (但し R 1 4 は水素原子を表す) 、Y が

炭素数3の飽和、または不飽和結合を有する炭化水素基である請求項1記載のピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

5. 式中、Aが一般式(2)で表される基、Cが低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基、Fが一般式(5)で表される基、X1が $>N-R_{14}$ (但し R_{14} は水素原子を表す)、Yが炭素数3の飽和、または不飽和結合を有する炭化水素基である請求項1記載のピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

6. 式中、Aが一般式(2)で表される基、Cが低級アルキル基、Eがメチル基、Fが一般式(5)で表される基、X1は $>N-R_{14}$ (但し R_{14} は水素原子を表す)、Yが炭素数3の飽和、または不飽和結合を有する炭化水素基である請求項1記載のピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

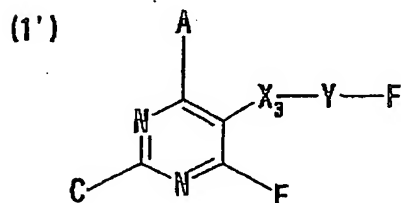
7. 式中、Aが一般式(2)で表される基、Cが低級アルキルチオ基、Eがメチル基、Fが一般式(5)で表される基、X1は $>N-R_{14}$ (但し R_{14} は水素原子を表す)、Yが炭素数3の飽和、または不飽和結合を有する炭化水素基である請求項1記載のピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

8. 式中、Cが水素原子、低級アルキル基 (但し鎖中ヘテロ原子を含んでも良い)、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルコキシ基、アリール低級アルキル基 (但し鎖中ヘテロ原子を含んでも良い)、アリール低級アルキルアミノ基、アリール低級アルキルチオ基、アリール低級アルコキシ基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキルアミノ基、ヘテロアリール低級アルキルチオ基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキルアミノ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低

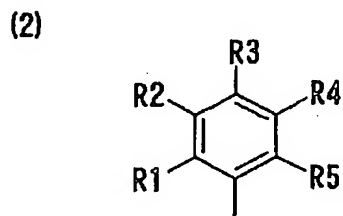
級アルコキシ基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基のいずれかである請求項 1 記載のピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

9. 式中、A が一般式 (2) で表される基、C が低級アルキル基又は低級アルキルチオ基、F が一般式 (5) で表される基、X₁ が >N-R₁₄ (但し R₁₄ は水素原子を表す)、Y が炭素数 3～4 の飽和、または不飽和結合を有する炭化水素基である請求項 8 記載のピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

10. 下記一般式 (1') で示されるピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。



[A は下記一般式 (2) で表される基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基のいずれかを表し、



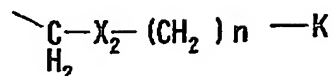
(式中、R1、R2、R3、R4、R5 はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表す。)

Cは水素原子、低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルコキシ基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルアミノ基、アリール低級アルキルチオ基、アリール低級アルコキシ基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキルアミノ基、ヘテロアリール低級アルキルチオ基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキルアミノ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基、置換又は無置換の環状アルキル基、置換又は無置換の環状アルキル基で置換された低級アルキル基、置換又は無置換のアリールオキシ基、置換又は無置換のヘテロアリールオキシ基のいずれかを表し、

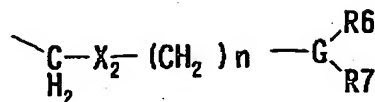
Eは水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、置換又は無置換のアリール基、

置換又は無置換のヘテロアリール基または下記一般式(3)又は(4)で表される基を表し、

(3)



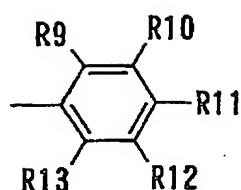
(4)



(式中、X₂はO、S、N-R₈を表し、nは1～6の整数を表す。式(3)中、Kは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基を表す。また式(4)中、GはN又はC-Hを表し、R₆～R₈はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R₆とR₇は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

Fは下記一般式(5)で表される基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、モルホリン-1-イル基、イミダゾール-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基のいずれかを表し、

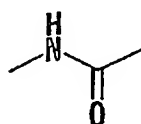
(5)



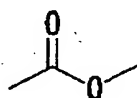
(式中、R 9 、 R 1 0 、 R 1 1 、 R 1 2 、 R 1 3 はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アロイル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、または炭素数 3 ～ 8 の環状の飽和炭化水素基を表すが、場合により鎖中、及び/又は、環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

X 3 は下記一般式 (7) 又は (8) で表される基のいずれかを表し、

(7)

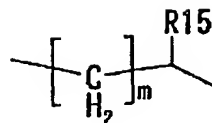


(8)



Y は、炭素数 2 ～ 6 の直鎖の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基 (但し、基中にヘテロ原子を含んでも良い) 或いは下記一般式 (6) で表される基を表し、

(6)

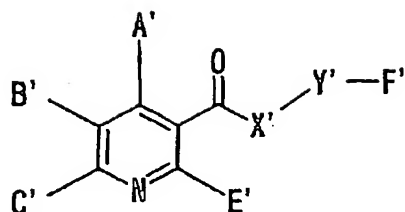


(式中R 1 5 は水素原子、炭素数 1 ～ 6 の直鎖、置換又は無置換の分岐または環状の飽和または不飽和の結合を有する炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、mは 1 ～ 5 の整数を表す。)

11. 式中、Aが一般式(2)で表される基、Fが一般式(5)で表される基、X₃は一般式(7)又は(8)で表される基、Yが一般式(6)で表される基(但し、mは 1 ～ 4 の整数、R 1 5 は置換または無置換のアリール基を表す)、または炭素数 2 ～ 4 の飽和、若しくは不飽和結合を有する炭化水素基である請求項 10 記載のピリミジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

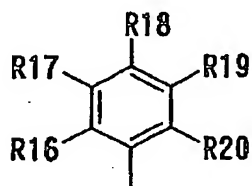
12. 下記一般式(1'')で示されるピリジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

(1'')



[A'は下記一般式(9)で表される基を表し、

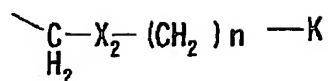
(9)



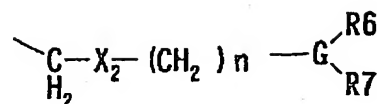
(式中、R16、R17、R18、R19、R20はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基を表す。)

C', E'は同一でも相異なっても良く、水素原子、低級アルキル基(但し鎖中にヘテロ原子を含んで良い。)、ジメトキシメチル基、シアノ基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロアリール基または下記一般式(3)又は(4)で表される基を表し、

(3)



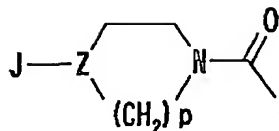
(4)



(式中、X₂はO、S、N-R₈を表し、nは1～6の整数を表す。式(3)中、Kは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表す。また式(4)中、GはN又はC-Hを表し、R₆～R₈はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、アミノ低級アルキル基、アミノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、R₆とR₇は結合して環を形成しても良く、場合により環中にヘテロ原子を含んでも良い。)

B'は水素原子(但し、Y'が一般式(12)で表され、R₂₆が置換または無置換のアリール基の時に限る。)、カルボキシル基(但し、Y'が一般式(12)で表される時、若しくは、Y'とF'が一緒になって下記一般式(12'-1)、(12'-2)、(12''-1)、(12''-2)のいずれかで表される時に限る。)、又は下記一般式(10)で表される基を表し、

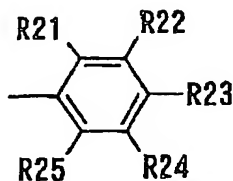
(10)



(式中、Zは窒素原子、酸素原子又は炭素原子を表し、pは1～3の整数を表し、Jは、無置換(但しZが酸素原子の時のみ)、水素原子、低級アルキル基(但し、基中にヘテロ原子を含んでも良い。)、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、置換または無置換のアリール低級アルキル基、置換または無置換のヘテロアリール低級アルキル基を表す。)

F'は下記一般式(11)を表し、

(11)

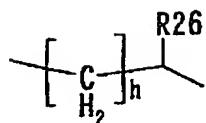


(式中、R21、R22、R23、R24、R25はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表す。)

X'は酸素原子、又は>NHを表し、

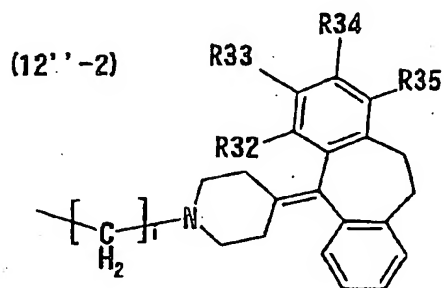
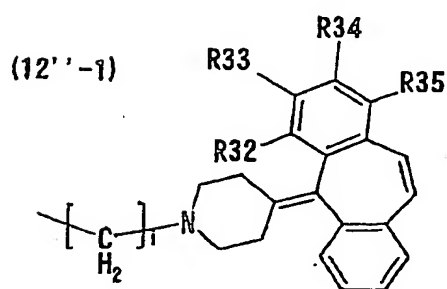
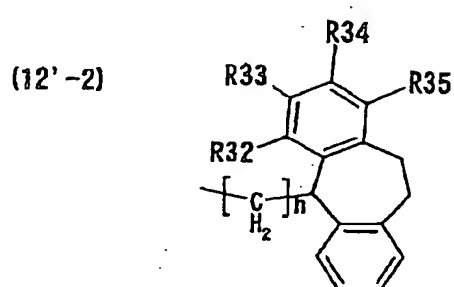
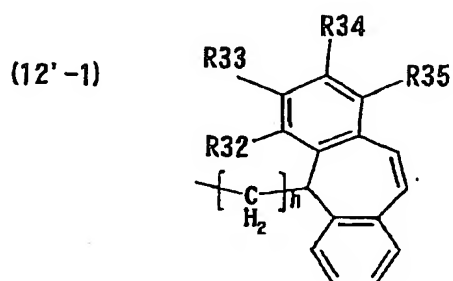
Y'は、炭素数1～6の直鎖の飽和又は不飽和の結合を有する炭化水素基(但し、基中にヘテロ原子を含んで良い。)或いは下記一般式(12)で表される基

(12)



(式中R 2 6は、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表し、hは0～5の整数を表す。)

またY'とF'は一緒になって下記一般式(12'-1)、(12'-2)、(12'-1)、(12''-2)のいずれかで表される基を表す。



(式中、hは0から5の整数を表し、iは2から5の整数を表し、R 3 2、R 3 3、R 3 4、R 3 5はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原

子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基を表す。)]

13. Y'とF'が一緒になって一般式(12'-1)、(12'-2)、(12"-1)及び(12"-2)で表される基を形成する場合を含まない請求項12記載のピリジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

14. 式中、B'が一般式(10)で表される基である請求項13記載のピリジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

15. 式中、B'が一般式(10)で表される基、Y'が一般式(12)で表される基、X'が酸素原子である請求項13記載のピリジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

16. 式中、B'がカルボキシ基で表される基、E'が一般式(3)又は(4)で表される基である請求項13記載のピリジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

17. 式中、B'はカルボキシ基で表される基、E'が一般式(3)又は(4)で表される基、X'が酸素原子で表される基、Y'が一般式(12)で表される基である請求項13記載のピリジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

18. 式中、C', E'が同一でも相異なっても良く、水素原子、低級アルキル基(但し鎖中にヘテロ原子を含んで良い。)、ジメトキシメチル基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基のいずれかを表し、B'が一般式(10)で表される基である請求項13記載のピリジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

19. 式中、B'が一般式(10)で表される基(但し、Zが窒素原子、Jが水素原子を表す)、C', E'が低級アルキル基、Y'が一般式(12)で表される基(但し、R26は置換又は無置換のアリール基、h=2を表す)である請求項13

記載のピリジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

20. 式中、B'が一般式(10)で表される基(但し、Zが窒素原子、Jが水素原子を表す)、C'、E'が低級アルキル基、Y'が一般式(12)で表される基(但し、R₂₆は置換又は無置換のアリール基、h=2を表す)、X'が酸素原子である請求項18記載のピリジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

21. 式中、A'が3-クロロフェニル基、B'がカルボキシ基、C'とE'がメチル基、X'が酸素原子、Y'とF'が一緒になって一般式(12"-1)で表される基、iが3の整数、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅が水素原子を表す請求項12記載のピリジン誘導体及びその医薬的に許容しうる塩。

22. 請求項1~7、10~17、20、21のいずれか1項記載のピリミジン誘導体及びピリジン誘導体、又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

23. 請求項8、9、18、19のいずれか1項記載のピリミジン誘導体及びピリジン誘導体、又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

24. 請求項1~7、10~17、20、21のいずれか1項記載のピリミジン誘導体及びピリジン誘導体、又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

25. 請求項8、9、18、19のいずれか1項記載のピリミジン誘導体及びピリジン誘導体、又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

26. 請求項1~7、10~17、20、21のいずれか1項記載のピリミジン誘導体及びピリジン誘導体、又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不

安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

27. 請求項 8、9、18、19 のいずれか 1 項記載のピリミジン誘導体及びピリジン誘導体、又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS 関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D239/38, 401/04, 239/28, 401/14, 239/42, 403/04, 239/34, 409/04, 417/04, 213/82, 213/80, 401/06, 401/12, A61K31/505, 31/506, 31/5377, 31/455, 31/496, 31/55, 31/551, A61P43/00, 9/10, 25/00, 25/28, 25/16, 25/04, 25/06, 11/06, 1/04, 25/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/38, 401/04, 239/28, 401/14, 239/42, 403/04, 239/34, 409/04, 417/04, 213/82, 213/80, 401/06, 401/12, A61K31/505, 31/506, 31/5377, 31/455, 31/496, 31/55, 31/551

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 00/78730 A (Ajinomoto Co., Inc.), 28 December, 2000 (28.12.00), the whole document (Family: none)	1-27
A	WO 99/01438 A (Astra Aktiebolag), 14 January, 1999 (14.01.99), the whole document & EP 993450 A	1-27
A	WO 98/49144 A (Ajinomoto Co., Inc.), 05 November, 1998 (05.11.98), the whole document & EP 985667 A	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 October, 2001 (04.10.01)

Date of mailing of the international search report
16 October, 2001 (16.10.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl¹ C07D239/38, 401/04, 239/28, 401/14, 239/42, 403/04, 239/34, 409/04, 417/04, 213/82, 213/80, 401/06, 401/12, A61K31/505, 31/506, 31/5377, 31/455, 31/496, 31/55, 31/551, A61P43/00, 9/10, 25/00, 25/28, 25/16, 25/04, 25/06, 11/06, 1/04, 25/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl¹ C07D239/38, 401/04, 239/28, 401/14, 239/42, 403/04, 239/34, 409/04, 417/04, 213/82, 213/80, 401/06, 401/12, A61K31/505, 31/506, 31/5377, 31/455, 31/496, 31/55, 31/551

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO 00/78730 A (味の素株式会社) 28. 12月. 2 000 (28. 12. 00) 文献全体 (ファミリーなし)	1-27
A	WO 99/01438 A (ASTRA AKTIEBOLAG) 14. 1月. 1 999 (14. 01. 99) 文献全体 & EP 993450 A	1-27
A	WO 98/49144 A (味の素株式会社) 5. 11月. 19 98 (05. 11. 98) 文献全体 & EP 985667 A	1-27

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 10. 01

国際調査報告の発送日

16.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J.P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4 P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492